DANIELOPOLU, F. N. II

413

ACAD. D. DANIELOPOLU



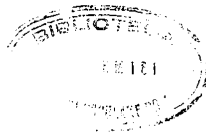
PROBLEME DE FARMACODINAMIE NESPECIFICĂ

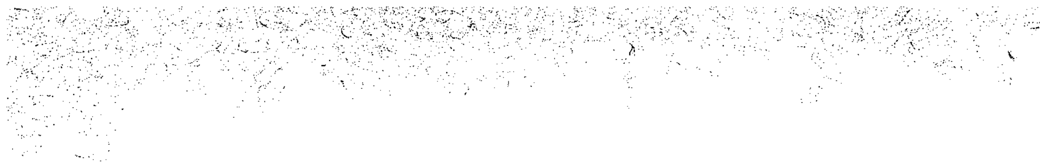
Vol. II

MEDICAMENTELE CONSIDERATE CA AVÎND ACȚIUNE DIGITALICĂ

după cercetări făcute în colaborare cu

S. SIMIONESCU, M. PAŢAC, Ş. FOTINO, M. CORNEANU, I. BRUCKNER
şi S. ROSENZWEIG





INTRODUCERE

Cercetările noastre asupra medicamentelor digitalice au început în 1907, cînd am studiat în clinica maestrului nostru C. B u i c l i u, acțiunea comparativă a digitalei și a strofantinei. În acel an, F r a e n k e l publicase rezultatele sale obținute în asistolie cu strofantina Boehringer. Doza întrebuințată de F r a e n k e l era aceea de 1 mg injectat dintr-odată *intravenos. Rezultatele obținute de noi au fost surprinzătoare. Am obținut, în adevăr, cu metoda Fraenkel, dispariția mult mai rapidă decît cu digitală, a fenomenelor de asistolie. În unele cazuri, o singură injecție de 1 mg era suficientă pentru a face să dispară toate fenomenele.*

Cercetările noastre au fost publicate în « Archives des maladies du coeur » (1908), în primul an de apariție a acestei reviste condusă de prof. H. V a q u e z din Paris.

Cercetările noastre au fost reluate de H. V a q u e z și C. L e c o n t e, fiind pe deplin confirmate.

Acțiunea rapidă a strofantinei în injecție intravenoasă a condus la extinderea acestui tratament în toate țările. Dar au fost publicate cazuri de moarte subită în urma folosirii metodei Fraenkel, moartea producîndu-se mai des în stările de insuficiență miocardică înaintată. Moartea survine la 15—45 de minute după injecție. Repetarea unor asemenea accidente a arătat că nu este vorba de o simplă coincidență.

Au fost publicate și observații asupra unor cazuri de moarte numai după 0,5 mg de strofantină injectată intravenos.

Aceste accidente au condus la părăsirea tratamentului cu strofantină.

Ceea ce impresiona în accidentele produse de strofantină, era instantaneitatea opririi inimii, care producea moartea și care ne dădea aspectul unui « șoc ». Am arătat în anul 1943 că este vorba în realitate de ceea ce am descris sub numele de șoc acetilcolinic, care poate avea mecanisme diferite de producere și care, în cazul morții subite datorite strofantinei, se produce prin acțiunea inactivantă

a medicamentelor digitalice asupra colinesterazei (acțiune antiacetilcolinolitică) și prin acumularea de acetilcolină care, ajunsă în concentrație suficientă, oprește inima.

În 1909, ca intern, găsindu-mă de gardă lîngă un bolnav atins de o insuficiență miocardică foarte înaintată, în agonie, cu o inimă cu 140 de pulsații pe minut și o hipotensiune foarte pronunțată, și necutezînd să injectez 1 mg de strofantină dintr-odată, am încercat să administrez doze foarte mici din această substanță, pe care le-am repetat la fiecare 1—2 ore, în tot cursul nopții. Către dimineață, ritmul inimii redevenise normal, celelalte fenomene de insuficiență miocardică au dispărut foarte repede, și bolnavul a fost salvat. Acest bolnav a trăit încă 9 ani, trecînd de mai multe ori prin atacuri de asistolie, pe care le jugulam totdeauna cu doze mici de strofantină.

În 1909 și 1910, am cercetat această metodă pe mulți bolnavi și am ajuns la concluzia că strofantina, injectată de 2 sau 3 ori pe zi, în doza de 0,2 mg, este foarte eficace în asistolie și nu poate provoca accidente. Este metoda dozelor fracționate de strofantină, *despre care am vorbit într-o publicație apărută în 1910. Se punea chestiunea, la această dată, dacă strofantina se poate acumula. H. Vaquez susținea teza obișnuinței la strofantină și recomanda doze progresive din acest medicament. Noi am arătat că această obișnuință nu se poate produce, căci strofantina posedă proprietatea de acumulare, care este mai slabă decît a digitalei, ceea ce ne permite ca, injectînd doze mici și repetîndu-le, să ajungem la efectele pe care le urmărim, fără a risca producerea unui accident mortal.*

Paralel cu cercetările făcute cu strofantină, am extins studiile noastre asupra acțiunii digitalei în diferite afecțiuni cardiace. Între anii 1910 și 1916, am publicat mai multe lucrări, cuprinzînd cercetările noastre asupra fenomenelor de insuficiență miocardică, aprofundînd mult în special acțiunea digitalei asupra diferitelor forme de tulburare a ritmului (extrasistole, tahicardie paroxistică, bloc sino-auricular și auriculo-ventricular, fibrilație auriculară, ritm alternant etc.).

Primele noastre cercetări, care ne-au determinat să studiem acțiunea medicamentelor digitalice în raport cu nervii inimii și de care ne-am servit în primul rînd în ipoteza emisă în 1931 asupra acțiunii nespecifice a medicamentelor, au fost cercetările privitoare la mecanismul de producere a bradicardiei ventriculare și la ritmul cuplat digitalic în fibrilația auriculară. Cunoșteam acțiunea disociată a digitalei descrisă de Merklen caracterizată printr-o alungire prea pronunțată a diastolei, insuficient contrabalansată de acțiunea sistolică, și care conduce la dilatația inimii. Ne-am gîndit atunci să intervenim asupra tonusului pneumo-gastricului asociind digitalei, atropină sulfurică. Credeam atunci că atropina paralizează parasimpaticul. Știm astăzi că este vorba de o acțiune parasimpatofrenatoare a atropinei față de acetilcolină, care se exercită asupra celulei efectoare a organului terminal.

Asociind atropină la digitală, am putut corecta acţiunea disociată a digitalei împiedicînd producerea unei alungiri a diastolei ventriculare prea intense şi apariţia ritmului cuplat.

Pornind de la aceste cercetări am emis în 1931 ipoteza după care medicamentele ar acţiona influenţînd factorii naturali. Am continuat cercetările noastre cu medicamentele digitalice, arătînd acţiunea lor nespecifică şi specifică *şi am stabilit în 1943, bazele unei noi orientări a farmacodinamiei, pentru care am propus numele de* «farmacodinamie nespecifică».

In 1943 şi în volumul publicat în 1946, am expus cercetările noastre privitoare la influenţa medicamentelor digitalice asupra mediatorilor chimici şi a ionilor, arătînd în acelaşi timp că aceste medicamente, ca şi altele, studiate în acel timp, acţionează în acelaşi timp asupra ţesutului efector, a ţesutului nervos şi a ţesutului endocrin.

Cercetările experimentale asupra medicamentelor digitalice, întreprinse între anii 1940 şi 1943, şi asupra atropinei, au fost primele cercetări care ne-au dus la această concepţie. Mai tîrziu, am extins cercetările pe multe alte medicamente şi am stabilit principiile de bază ale «farmacodinamiei nespecifice», *pe care le-am expus în 1947, într-o conferinţă ţinută la Facultatea de medicină din Paris, publicată dezvoltat în* Actualités pharmacodynamiques[1]).

Noi am ajuns la concepţia «farmacodinamiei nespecifice» în urma cercetărilor întreprinse cu privire la mecanismele de reglare a funcţiunilor organismului întreg, care ne-au dus, în 1928, la stabilirea celor trei legi fundamentale care reglează echilibrul funcţiunilor organismului *şi la alcătuirea în acelaşi an, şi în anii următori, a* schemei anatomo-fiziologice de reglare a funcţiunilor organismului întreg.

Legile fundamentale de reglare ne-au dus la teoria echilibrului prin antagonism interstimulant, *pe care se bazează concepţia noastră în fiziologie, patologie, farmacodinamie şi terapeutică.*

Noi studiem în aceste domenii mecanismul antagonist interstimulant *şi* mecanismul cortico-endocrino-efector.

Mecanismul antagonist interstimulant *este bazat pe cele* trei legi fundamentale care reglează funcţiunile organismului: legea amfomecanismului, legea predominanţelor *şi* legea mecanismului circular.

Echilibrul funcţiunilor organismului este menţinut prin forţe antagoniste care se stimulează reciproc (sau prin mecanisme similare), urmînd acelaşi scop (legea amfomecanismului), *dintre care una predomină asupra celeilalte* (legea predominanţelor), *fenomen care se produce în permanenţă, deoarece un factor dezlănţuie un al doilea factor, care-l dezlănţuie la rîndul său pe primul* (legea mecanismului circular).

---

[1]) Masson et C-ie, 1948.

Mecanismul antagonist interstimulant este coordonat prin mecanismul cortico-endocrino-efector, *care face legătura prin căi centrifuge (nervoase şi neuro-hormonale) şi prin căi centripete, între sistemul nervos, sistemul endocrin şi sistemul efector al organelor terminale. Centrii reglează organele terminale, şi anume, raportul factorilor eficienţi, antagonişti, prin calea nervoasă, şi raportul interreacţional, prin calea neuro-hormonală; centrii reglează, pe de altă parte, glandele endocrine; glandele endocrine reglează organele terminale şi sistemul nervos; organele terminale reglează, pe cale centripetă, glandele endocrine şi centrii.*

Mecanismul cortico-endocrino-efector urmează patru legi: legea interdependenţei *sistemului nervos, a sistemului endocrin şi a sistemului efector al organelor terminale,* legea predominanţei *unui sistem asupra celuilalt în acţiunea factorilor asupra celor trei sisteme* legea sinergismului şi antagonismului *în acţiunea diferiţilor factori asupra celor trei sisteme şi* legea mecanismului circular.

Concepţia « farmacodinamiei nespecifice » a rezultat din studiul celor două mecanisme; ea studiază acţiunea medicamentelor şi a agenţilor fizici asupra ambelor mecanisme.

Cele două principii de bază ale « farmacodinamiei nespecifice » sînt:

a) *Multe medicamente şi agenţi fizici au două acţiuni: o* acţiune nespecifică, *care se exercită prin influenţarea acţiunii factorilor naturali care reglează funcţiunile organismului (mediatori chimici, ioni, fermenţi, vitamine, hormoni etc.) şi care poate fi aceeaşi pentru medicamente sau agenţi fizici diferiţi, şi o* acţiune proprie *(pe care am denumit-o şi* acţiune specifică*), care admitem că este diferită de la un medicament sau agent fizic la altul.*

b) *Medicamentele şi agenţii fizici acţionează în acelaşi timp pe sistemul efector al organelor terminale, pe sistemul nervos şi pe sistemul endocrin, aşadar pe organismul întreg, cele trei acţiuni fiind interdependente.*

Medicamentele şi agenţii fizici acţionează asupra celor două mecanisme, antagonist interstimulant *şi* cortico-endocrino-efector, *care sînt de asemenea interdependente.*

În acţiunea medicamentelor trebuie aşa dar să ţinem seamă de modul în care ele modifică echilibrul forţelor antagoniste şi în acelaşi timp, de influenţa lor asupra relaţiilor dintre sistemul nervos, sistemul endocrin şi sistemul efector al organelor terminale.

Pe baza acestui al doilea principiu, « farmacodinamia nespecifică » nu poate admite clasificarea făcută de farmacodinamia curentă a medicamentelor, în medicamente cardiace, digestive, nervoase etc., deoarece toate aceste medicamente acţionează asupra tuturor ţesuturilor. Admitem o predominanţă electivă a unor medicamente asupra unor ţesuturi, ca de exemplu acţiunea hipnoticelor asupra sistemului nervos, dar în afară de aceasta, ele acţionează pe toate ţesuturile.

Lipsa unei baze fiziologice a farmacodinamiei curente a dus la multe erori și contradicții în rezultatele autorilor. Farmacodinamia curentă nu explică pentru ce multe medicamente și agenți fizici, deși deosebiți, au o acțiune similară, pentru ce unele medicamente au foarte deseori o acțiune inversă în doză mică și în doză mare, nu a clarificat mecanismul acțiunii diferite a medicamentelor și agenților fizici în organismul patologic și în organismul normal, nu a putut explica sinergismul și antagonismul între medicamente.

Iată, după principiile farmacodinamiei nespecifice, explicația acestor fenomene. Mai multe medicamente de constituție deosebită pot produce efecte similare, cînd ele acționează prin intermediul acelorași factori naturali și în același sens. Dacă unele medicamente au o acțiune inversă în doză mică și în doză mare, aceasta se explică prin faptul că ele acționează prin intermediul unor factori naturali, care în doză mică și în doză mare au și ei o acțiune inversă.

Dacă medicamentele acționează în mod diferit pe organismul normal și pe organismul patologic, este pentru că reactivitățile organelor față de factorii naturali sînt modificate și medicamentele acționează prin intermediul acestor factori.

În farmacodinamia curentă, găsim mari erori de interpretare, ca de exemplu în fenomenul de antagonism și de sinergism. Farmacodinamia curentă, necunoscînd influența medicamentelor asupra acțiunii factorilor naturali, nu poate explica aceste fenomene și consideră ca sinergice sau ca antagoniste, medicamente care în unele condiții sînt sinergice și în altele sînt antagoniste, așa cum se întîmplă și cu factorii naturali, prin intermediul cărora acționează medicamentele.

In realitate, dacă vrem să studiem acțiunea medicamentelor asupra organismului, trebuie să analizăm influența lor asupra factorilor naturali care reglează funcțiunile organismului, căci numai astfel vom putea ajunge să interpretăm acțiunea lor.

Farmacodinamia curentă nu a ajuns la o clasificare pe bază fiziologică și de aceea, în manuale găsim clasificări cu totul deosebite. Studiind influența medicamentelor asupra acțiunii factorilor naturali, noi am stabilit o clasificare care va suferi desigur completări, precizări și corectări, pe măsura studiilor pe care le vom face ulterior, dar care are o bază fiziologică, ea studiind influența medicamentelor asupra factorilor care reglează funcțiunile organismului.

Putem astăzi pune bazele unei « farmacodinamii nespecifice normale » și ale unei « farmacodinamii nespecifice patologice ».

Studiul comparativ al farmocodinamiei nespecifice normale și patologice ne-a permis să imaginăm noi metode terapeutice și să punem bazele unei terapeutici nespecifice.

Dar medicamentele și agenții fizici pe care îi avem la dispoziție în tratamentul bolilor sînt foarte numeroși. Am găsit medicamente care nu au o acțiune nespecifică netă și care pot fi întrebuințate în terapeutică pînă la o anumită doză cu efecte bune.

Noi nu putem afirma, aşadar, că toate medicamentele produc efecte numai prin acţiunea nespecifică, dar sînt multe dintre ele a căror eficacitate terapeutică se explică prin această acţiune.

Primele noastre cercetări care ne-au condus la formularea ipotezei emise în 1931 şi la stabilirea în 1943 a principiilor «farmacodinamiei nespecifice» au fost făcute (începînd din 1907), cu medicamente digitalice, atropină, ezerină şi pilocarpină.

Practica noastră de mai mult de 45 de ani în terapeutica digitalică a afecţiunilor aparatului circulator şi cercetările, mai întîi pe om şi apoi pe animale, privitoare la acţiunea acestor medicamente, ne-au condus la o concepţie personală asupra acţiunii acestor medicamente, pe care am completat-o şi precizat-o din ce în ce mai mult prin cercetări ulterioare.

Cercetările noastre clinice ne-au arătat că digitala şi strofantina produc efecte deosebite de la un cardiac la altul, dar că aceste medicamente sînt suficiente pentru a trata orice cardiac, în sensul că în cazul în care nu obţinem efectele pe care le urmărim, nu putem obţine rezultate mai bune cu alte medicamente.

A fost descris însă şi un foarte mare număr de alte medicamente ca avînd o acţiune digitalică şi s-au întrebuinţat în terapeutică substanţe ca adonidina convallaria, periplocina, veratrina, în cazurile în care digitala nu era suficient de eficace

Am început o serie de cercetări asupra unora dintre medicamentele considerate ca avînd o acţiune digitalică şi am arătat că (dintre medicamentele cercetate) singurl digitala, strofantinele (cuprinzînd şi ouabaina) şi glucosizii plantelor din genue Helleborus *pot fi considerate ca avînd o acţiune digitalică, după definiţia pe care am dat-o noi acestor medicamente.*

Dar sînt încă multe alte medicamente care au fost considerate ca avînd o acţiune digitalică şi pe care noi nu le-am cercetat. Desigur, unele dintre ele corespund definiţiei noastre.

În mai multe Comunicări prezentate în 1950 la Academia Republicii Populare Romîne, am prezentat în mod rezumativ rezultatele obţinute de noi şi de colaboratorii noştri în farmacodinamia nespecifică a acestor medicamente.

În aceste Comunicări nu am reprodus graficele experienţelor noastre. Volumul de faţă conţine detaliile tuturor cercetărilor noastre comunicate pînă în 1950, precum şi cercetările întreprinse pînă în 1951, dată la care am prezentat spre publicare acest volum.

Într-un prim capitol, expunem definiţiile date de alţi autori, arătăm defectele acestor definiţii şi formulăm definiţia noastră; facem o enumerare a substanţelor care au fost considerate de diferiţi autori ca avînd o acţiune digitalică, prezentăm date înfăţişînd constituţia chimică a glucosizilor activi consideraţi ca digitalici, date rezultate din cercetările altor autori asupra acţiunii digitalei, strofantinelor şi glucosizilor din Helleborus *şi concepţia noastră asupra mecanismului de acţiune a medicamentelor digitalice.*

Într-un al doilea capitol, expunem noi cercetări de « farmacodinamie nespecifică » asupra acțiunii glucosizilor din digitală, strofantine și Helleborus, *întreprinse de un colectiv compus din D. Danielopolu, S. Simionescu, M. Corneanu, Ș. Fotino, M. Pațac, E. Petrescu și I. Popescu.*

Un capitol aparte cuprinde cercetările de « farmacodinamie nespecifică » făcute sub conducerea noastră de Silvia Simionescu asupra acțiunii infuziei de pulbere de foi de digitală preparată în țara noastră și care ne-a servit pentru a da indicațiile necesare în întrebuințarea produsului preparat în țara noastră.

Capitolul al 4-lea, al 5-lea și al 6-lea cuprind cercetările de « farmacodinamie nespecifică » întreprinse sub conducerea noastră de S. Simionescu asupra acțiunii glucosizilor din Periploca graeca, Convallaria *și* Adonis.

În capitolul al 7-lea expunem cercetările de farmacodinamie nespecifică privind acțiunea violetului de metil, cristal-violetului, sărurilor de bariu și veratrinei, făcute de un colectiv compus din D. Danielopolu, M. Pațac, M. Corneanu, Ș. Fotino, E. Petrescu și I, Popescu.

Capitolul al 8-lea cuprinde cercetările terapeutice făcute în clinica Institutului de fiziologie normală și patologică de colaboratorul nostru I. Bruckner, asupra acțiunii terapeutice a preparatului romînesc « Digitozid », care conține glucosizi extrași din digitala cultivată în țara noastră, iar capitolul al 9-lea, cercetări terapeutice întreprinse de S. Rosenzweig, în același Serviciu, asupra acțiunii terapeutice a pulberii de foi de digitală romînească. În capitolul al 10-lea, expunem concepția noastră asupra acțiunii medicamentelor digitalice în stările patologice și « terapia nespecifică » cu medicamentele digitalice.

Acest volum conține expunerea detaliată a cercetărilor care au fost publicate în mod foarte rezumativ, sub formă de Comunicări scurte, în 1950, precum și cercetări ulterioare. După sugestiile pe care le-am primit, prezentăm astăzi acest volum subîmpărțit în capitole, indicînd la fiecare capitol cercetările noastre și cercetările colaboratorilor noștri, care au lucrat sub conducerea și pe baza concepției noastre, în Institutul de fiziologie normală și patologică.

ACAD. D. DANIELOPOLU

I. DEFINIŢIA MEDICAMENTELOR DIGITALICE. SUBSTANŢE CONSIDERATE CA FĂCÎND PARTE DIN GRUPUL « MEDICAMENTELOR DIGITALICE». CONSTITUŢIE CHIMICĂ. CERCETĂRI ANTERIOARE ASUPRA ACŢIUNII MEDICAMENTELOR DIGITALICE. CERCETĂRI ŞI CONCEPŢIE PERSONALĂ

A. DEFINIŢIA MEDICAMENTELOR DIGITALICE

W. Straub dă următoarea definiţie medicamentelor din « grupul digitalic »: « *Substanţe organice neazotate, de constituţie necunoscută, care omoară animalele vertebrate prin intoxicaţia inimii* ».

Towald Sollmann începe astfel descrierea capitolului « *Grupul digitalic* »: « *Digitala, Strofantina, Scilla, Apocynum, Barium şi un număr de alte medicamente cresc tonusul, excitabilitatea, contractilitatea şi faza refractară a muşchiului cardiac, stimulează centrul vagului şi scad contractilitatea în fasciculul lui His* ».

Edgar Zunz numeşte « *tonicardiace* » sau « *cardiotonice* » « *. . . medicamentele care măresc tonusul miocardului şi readuc la normal activitatea fibrelor miocardice bolnave* ». « *Tonicardiacele* » sau « *cardiotonicele* », după nomenclatura lui Zunz, corespund la ceea ce alte tratate consideră ca « medicamente digitalice ».

Pe baza cercetărilor sale de farmacodinamie nespecifică, D. Danielopolu şi colaboratorii săi au ajuns la definiţia următoare:

Medicamentele digitalice sînt substanţe care au proprietatea de a forma cu protoplasma tuturor celulelor (organe terminale, neuroni, celule endocrine etc.) o combinaţie durabilă (dar reversibilă cu dozele terapeutice), fenomen care (cu dozele terapeutice), favorizează în celulele tuturor organelor terminale acţiunea tuturor factorilor eficienţi naturali şi mai ales a factorilor excitatori, cu excepţia sistemului embrionar al inimii, pe care acţiunea favorizantă este mai pronunţată faţă de factorii inhibitori. Acţiunea dozelor mici este inversă. Asupra celulei endocrine şi nervoase, medicamentele digitalice favorizează acţiunea factorilor stimulanţi naturali.

D. Danielopolu a dat această definiţie, care restrînge foarte mult numărul substanţelor cu *acţiune cu adevărat digitalică*, luînd drept criteriu acţiunea care seamănă cel mai mult cu aceea a digitalei şi luînd în considerare efectele

farmacodinamice în legătură cu scopul pe care îl urmărim în terapeutică. Am expus în prefaţa acestui volum principiile care ne-au condus la această definiţie.

Charles Sannié şi Marcel Frêrejacques fac în 1948 un studiu asupra «glucosizilor cardiotonici», pe care îi definesc *«heterosizi (glucosizi) naturali, care au asupra inimii o acţiune specifică: mărirea contracţiilor muşchiului cardiac şi regularizarea inimii»*.

Alte tratate de farmacodinamie nu încearcă să definească medicamentele cardiace, păşind direct la descrierea lor. Vom examina mai departe valoarea definiţiilor menţionate mai sus.

Afirmăm dela început că definiţiile propuse de aceşti autori nu sînt bazate pe criterii fiziologice şi că din această cauză nu s-a putut face o descriere ştiinţifică a medicamentelor a căror acţiune seamănă cu aceea a digitalei. Cînd citim lucrările care au fost publicate asupra aşa-numitelor «medicamente digitalice», ne dăm seama că nu a existat pînă acum nici un criteriu fiziologic pentru a le defini şi a le clasa. Din această cauză, constatăm în tratatele de farmacodinamie un haos indescriptibil în această problemă. Lucrările curente arată că nici chiar acţiunea digitalei nu a fost înţeleasă. Au urmat consecinţe funeste în terapeutică, deoarece s-au întrebuinţat în tratamentul cardiacilor, medicamente inutile sau chiar vătămătoare, a căror acţiune era defavorabilă scopului pe care îl urmărim în tratamentul insuficienţei cardiace: *stabilirea unui raport armonios între fenomenul de întărire a contracţiei cardiace şi lungirea diastolei.*

Acestă stare de lucruri provine din faptul că farmacodinamia curentă nu a studiat influenţa medicamentelor digitalice asupra acţiunii factorilor naturali care întreţin echilibrul funcţiunilor organismului şi din faptul că aceste medicamente nu au fost cercetate în acţiunea lor pe cele trei sisteme: nervos, endocrin şi efector al organelor terminale.

După cele două principii de bază ale farmacodinamiei nespecifice, noi trebuie să studiem acţiunea medicamentelor şi a agenţilor fizici:

a) cercetînd influenţa lor asupra factorilor naturali care întreţin echilibrul funcţiunilor organismului prin fenomenul de antagonism interstimulant;

b) cercetînd influenţa lor asupra factorilor naturali care reglează funcţiunile sistemului nervos, ale sistemului endocrin şi ale sistemului efector al organelor terminale, precum şi interdependenţa celor trei acţiuni şi considerînd, cum am afirmat în publicaţiile noastre anterioare, medicamentele digitalice, nu ca *medicamente cardiace*, ci ca *medicamente generale*, sau mai precis, *neuro-endocrino-efectoare.*

B. SUBSTANŢE CONSIDERATE CA FĂCÎND PARTE DIN GRUPUL « MEDICAMENTELOR DIGITALICE »

Vom rezuma în acest paragraf datele pe care le găsim în cele mai importante tratate de farmacodinamie, în ce priveşte substanţele care sînt considerate ca făcînd parte din grupul « medicamentelor digitalice » (MD), fără să descriem acţiunea lor biologică.

Ne vom servi de aceste date pentru a discuta criteriile pe baza cărora putem apropia unele medicamente de altele şi să le considerăm ca făcînd parte din « grupul digitalic ».

Este nevoie, pentru aceasta, să reproducem foarte exact şi cu multe detalii descrierea făcută în diferitele tratate şi în alte publicaţii pe care le-am consultat. Nu putem face o expunere de ansamblu pe baza acestor lucrări, deoarece descrierea este foarte deosebită de la un autor la altul.

Se admite, după S t r a u b, că substanţele digitalice sînt « în cea mai mare parte » substanţe vegetale de natură glucosidică. Ele sînt formate dintr-o *genină*, care posedă acţiunea digitalică, şi un zahar. S t r a u b descrie în primul rînd substanţele din *Digitalis purpurea* (foi şi seminţe).

1. GLUCOSIZI DIN *FOLIA DIGITALIS*

Din foi, N a t i v e l l e a extras pentru prima dată *digitalina*, care poartă numele acestui autor, substanţă cristalizată şi insolubilă în apă şi o substanţă amorfă, hidrosolubilă, *digitaleina*.

Din foile de *Digitalis purpurea* s-a extras *digitoxina*, a cărei natură glucosidică a fost arătată de K i l i a n i. W. S t r a u b spune că identitatea între *Digitoxina* Schm. şi *Digitalina crist.* Nat., « este probabilă, dar nu sigur demonstrată ».

S-a descris *digitoxina*, cu formula $C_{34}H_{54}O_{11}$, ca o substanţă cristalizată, insolubilă în apă, solubilă în cloroform şi în alcool. Se dedublează în *digitoxigenin* ($C_{22}H_{3}O_{4}$) şi două molecule de digitoxoză ($C_{6}H_{12}O_{4}$), ambele cristalinice. Digitoxina Merk este forma pură de digitoxină.

Din foi, N a t i v e l l e a extras şi o substanţă amorfă, *digitaleina* (solubilă în apă), substanţă care a fost studiată ulterior de alţi autori, dar a cărei compoziţie exactă nu este bine cunoscută.

S-a mai extras din foile de digitală *gitalin*, substanţă amorfă, solubilă în apă 1:600, insolubilă în alcool şi cloroform, care ar corespunde digitaleinei. După K i l i a n i, gitalinul ar fi un amestec de substanţe.

Digitoxina şi *digitaleina* sînt singurele substanţe active.

În afară de acestea, S t r a u b aminteşte existenţa, în foile de *Digitalis purpurea*, de saponine « inactive pe inimă de broască în injecţie subcutană şi

care prezintă asemănări chimice şi fiziologice cu saponinele din alte plante». Din acestea fac parte *digitsaponina* (substanţă amorfă, extrasă de Schmiedeberg din seminţele de *Digitalis purpurea*, dar deosebită de *digitonina cristalizată* extrasă de Kiliani din seminţele de *Digitalis purpurea*) şi o altă saponină, *gitin*.

Toate saponinele din foile de digitală sînt considerate ca inactive pe inimă.

2. GLUCOSIZI DIN SEMINŢELE DE *DIGITALIS PURPUREA*

Din seminţele de *Digitalis purpurea* s-a extras sub numele de *Digitalinum germanicum*, un amestec de glucosizi, amestec amorf, hidrosolubil şi activ pe inimă.

Digitalinum germanicum conţine:

— *Digitalinum verum*, amorfă, puţin solubilă în apă, foarte solubilă în alcool, insolubilă în eter şi cloroform. Prin dedublare, aceasta dă *digitaligenin*, ($C_{22}H_{30}O_3$) şi *digitaloză*. După Straub, digitaligenina este identică cu digitoxigenina. *Digitalinum verum* se găseşte în proporţie de 5% în *Digitalinum germanicum* şi este foarte activă asupra inimii.

— *Digitalein*, substanţă amorfă, hidrosolubilă, foarte probabil identică cu digitaleina extrasă din foi.

— *Digitonin* Kiliani, substanţă cristalină, care se găseşte în proporţie de 50% în *Digitalinum germanicum*.

Formula, după Straub, ar fi: $C_{54}H_{92}O_{28}$ sau $C_{55}H_{94}O_{28}$. Produse de dedublare: *digitogenin* ($C_{30}H_{46}O_6$ sau $C_{31}H_{50}O_6$) şi 4 molecule de d-glucoză şi galactoză.

Straub atrage atenţia asupra faptului că *Digitalinum cristallisatum* din vechea literatură este în realitate digitonină.

Digitonina nu are nici o acţiune cardiotonică. În general, glucosizii activi (cardiotonici) sînt insolubili în apă în stare de puritate. Solubilitatea produselor impure este datorită altor produse, care facilitează solubilitatea glucosizilor activi. În infuzia de digitală, glucosizii sînt făcuţi solubili datorită acestor substanţe alăturate lor.

3. SUBSTANŢE CONSIDERATE DE ALŢI AUTORI CA «MEDICAMENTE DIGITALICE»

În afară de glucosizii din digitală, W. Straub consideră ca «substanţe digitalice» (« Digitalstoffe im weiteren Sinne») o serie de «...otrăvuri care, injectate în sacul limfatic la broască, produc aşa-numita oprire sistolică». Autorul pune, aşadar, un mare preţ pe «oprirea sistolică» a inimii, care ar

fi caracteristică pentru a ne permite să cuprindem o substanţă în grupul «substanţelor digitalice». Vom arăta mai departe că acest punct de vedere este greşit.

Iată substanţele considerate de autor ca medicamente digitalice, alături de glucosizii din *Digitalis:*

a) *Antiarin,* substanţă cardiotonică din *Antiaris toxicaria.* S-a extras:

— *Antiarin* ($C_{27}H_{40}O_{10}$ + $4H_2O$), substanţă cristalizată care, prin dedublare, dă *antiarigenin* ($C_{21}H_{28}O_5$) şi *antiaroză* ($C_6H_{12}O_5$), Solubilă în apă 1:200,

— *Antiarin* ($C_{27}H_{40}O_{10}$ + $3H_2O$) zahărul corespunzător fiind *ramnoza,* Solubil în apă 1:200.

Antiarina nu a fost întrebuinţată în terapeutică (Straub),

b) *Strophantus-Strofantine, Ouabaină,* conţinută în plantele sagitare din Africa. Pînă în 1921, se extrăsese strofantină numai din *Strophantus* Kombé, *Strophantus hispidus* şi *Strophantus gratus.*

Din *Strophantus* Kombé s-a extras în 1869 o *strofantină amorfă,* foarte activă. Din *Strophantus gratus,* Thoms a extras în 1904, *G-strofantina cristalizată* (formula: $C_{30}H_{46}O_{12}$ + $9H_2O$). Foarte solubilă în apă (1:100) Zaharul care rezultă din dedublare este o ramnoză.

Se consideră *G-strofantina* Thoms identică cu *ouabaina* extrasă de mult timp de Arnaud din lemnul de *Acocanthera ouabaïo.*

S-au izolat din seminţele de *Strophantus* Kombé şi de *Strophantus hispidus, K-strofantina* şi *H-strofantina,* ambele amorfe, de o egală activitate cardiotonică. Aceşti autori au izolat din *Strophantus* Kombé şi o strofantină cristalizată.

Se admite că *G-strofantina* cristalizată este mai puţin toxică decît *K-strofantina* şi *H-strofantina.*

Insistăm asupra faptului, care vom vedea că prezintă un mare interes terapeutic, că strofantinele, spre deosebire de glucosizii digitalici, sînt solubile în apă.

c) *Apocynum Cannabinum, Cynotoxin, Cynamarin, Cymarin.* S-a extras din *Apocynum Cannabinum* o substanţă a cărei acţiune fiziologică a fost cercetată de P. P. Laidlaw. Moore a extras din *Apocynum, Cynamarin,* care a fost cercetată din acelaşi punct de vedere de H. H. Dale. Ambele substanţe au aceeaşi acţiune ca şi glucosizii digitalici. Ambele sînt substanţe cristalizate. S-a extras în sfîrşit din *Apocynum* o substanţă cristalizată, *Cymarin,* foarte puţin solubilă în apă, care nu ar fi un glucosid şi care posedă toate proprietăţile fiziologice ale digitalei.

d) Asupra plantei *Adonis vernalis,* Straub nu ne dă decît indicaţia că această plantă conţine un glucosid, *adonidina.*

Dăm şi alte date pe care le-am găsit în literatură.

Au fost descrişi şi doi glucosizi, *adonisidul* şi *adonivernosidul.* Ca preparate în comerţ, găsim *Adonilenul, Adonigenul, Adovernul, Adonidine.* Vom reveni asupra chestiunii în capitolul special în care descriem cercetările Institutului nostru asupra *adonidinei.*

e) *Convallaria majalis.* S t r a u b menţionează ca glucosid activ al Convallariei, *Convallamarina.* Dăm date şi din alte publicaţii.

În 1929, s-a izolat *Convallatoxina* (formula: $C_{29}H_{42}0_{10}$). Hidroliza o scindează într-o moleculă de *strofantidină* şi una de *l-ramnoză.*

Pe lîngă *convallatoxină,* se mai găseşte în *Convallaria, Convallamarină,* care constituie partea cea mai importantă din preparatul *Convallamarin* Merck. Convallamarina are formula $C_{44}H_{70}0_{19}$. Prin hidroliză, se obţine o moleculă de *dihidroconvallamarin,* 2 molecule de *l-ramnoză* şi o moleculă de *d-glucoză.*

În sfîrşit, *Convallaria* conţine şi o saponină *(convallarin).*

f) *Coronilla scorpioïdes.* S t r a u b nu dă nici o indicaţie asupra acestei plante.

g) *Helleborus niger* şi *Helleborus viridans,* Din aceste plante s-a extras *Hellebrina.*

h) *Nerium oleander.* S-a exras un glucosid amorf hidrosolubil, *nerein,* care se găseşte în plantă alături de *oleandrin,* substanţă cristalinică, hidrosolubilă.

i) *Periploca graeca,* conţinînd un glucosid, *periplocina,* extrasă pentru prima dată în 1897 de L e h m a n n de la Universitatea din Tomsk. În Romînia, H e r m a n n a extras din *Periploca* o periplocină a cărei acţiune fiziologică a fost studiată de H e r m a n n, S o l a c o l u, A. M a v r o d i n şi H e r m a n n, D a n i e l o p o l u şi M a r i n P o p e s c u şi S i m i o n e s c u.

j) *Scilla maritima* conţine glucosizi hidrosolubili. M e r c k a preparat un extract, *Scillipikrin.*

k) *Thevetia nerri folia* conţine un glucosid *(thevetin)* alcoolosolubil, foarte slab hidrosolubil.

l) *Cactus grandiflora*: glucosizi slab activi.

m) *Adenium Boehmianum* (plantă sagitară), din care B o e h m a extras *Echujim,* glucosid asemănător cu strofantina.

n) *Acocanthera Schimperi* (plantă sagitară) din care s-a extras o strofantină cristalizată (F r a s e r şi T i l l i e).

o) *Rabelaisia philippensis.*

p) În sfîrşit, în articolul lui S t r a u b se tratează despre *substanţele cu acţiune digitalică de origine animală.* Iată cîteva date bibliografice împrumutate din această lucrare:

— Prin oxidarea colesterinei, s-a obţinut o substanţă cu acţiune digitalică.

— S-a susţinut că acizii biliari au o acţiune digitalică.

— *Bufotalin*, extras din pielea de broască rîioasă. Substanţă amorfă, apropiată de colesterină. Această substanţă a fost extrasă, sub formă cristalină, slab hidrosolubilă. S-a extras din secreţia glandelor numite « parotide externe », o substanţă cristalină, *bufagin*. Straub afirmă că *bufotalinul* şi *bufaginul* nu sînt glucosizi. Glucosizi cu acţiune digitalică nu au fost încă extraşi din organismul animal.

Straub termină capitolul din *Farmacodinamia* lui Heffter afirmînd că o acţiune specifică şi parţial digitalică au şi alte substanţe organice sau anorganice, ca de exemplu: *acidul glioxilic, violetul de metil*, unele substanţe ca *eritrofleina, sparteina* şi altele, *sărurile de bariu şi*, în sfîrşit, într-un anumit fel, *sărurile de calciu*. Deoarece, spune autorul, nu avem nici un criteriu chimic pentru a delimita grupul digitalic, trebuie să ne mulţumim să descriem acest grup « după acţiunea toxică ». Din nefericire, în cercetările lor, autorii care au studiat aşa-numitele medicamente digitalice, nu au avut un criteriu fiziologic, pentru că nu au cercetat influenţa lor asupra factorilor vegetativi naturali, după principiile « farmacodinamiei nespecifice » stabilite de cercetările noastre. Am spus mai sus că, după definiţia lui Straub, sînt *substanţe digitalice*, substanţele neazotate, care omoară animalele vertebrate prin intoxicaţia inimii.

Vom arăta în alt capitol că se pot stabili criterii fiziologice prin care putem ajunge să delimităm în mod precis şi mai ştiinţific ca pînă acum grupul medicamentelor digitalice.

Reproducem din tratatul lui A. R. Cushny cîteva date privind substanţele din « seria digitalică ». Cele mai importante plante care conţin aceste substanţe sînt: *Digitalis purpurea, Strophantus hispidus, Strophantus* Kombé şi *Scilla maritima*. Alte plante sînt: *Helleborus niger, Convallaria majalis, Adonis vernalis*. Substanţe cu acţiune similară au fost obţinute din *Antiaris, Nerium, Acocanthera ouabaïo, Eritrofleum, Thevetia, Cheirantus, Coronilla*.

Printre substanţele extrase din digitală, A. R. Cushny studiază: *digitoxin, digitalein* sau *gitalin, digitsaponin, gitin* şi printre cele obţinute din *Strophantus, Kombé-strofantin, Hispidus-strofantin, Ouabain* sau *Gratus-strofantin (G-strofantina* Thoms). *Scilla maritima* conţine un glucosid, *scillarin*. Ca substanţe cu acţiune digitalică, Cushny enumeră încă: *convallamarina, adonidina, oleandrina, nerein* şi *neriodorin, coronilin, tanghinin cymarin, helleborein*, care toate sînt glucosizi, şi *eritroflein*, care este un alcaloid.

Tratatul lui Towald Sollmann începe astfel descrierea capitolului *Grupul digitalic:* « *Digitala, Strofantina, Scilla, Apocynum, Barium şi un număr de alte medicamente cresc tonusul, excitabilitatea, contractilitatea şi faza refractară a muşchiului cardiac, stimulează centrul vagului şi scad conductibilitatea în fasciculul lui His* ».

Mai departe, autorul spune: « *Un număr considerabil de medicamente care conţin glucosizi cu acţiune « digitalică » sînt întrebuinţate în practică, ca Digitala, Strophantus, Scilla, Apocynum, Thevetia, Oleander, Cheirantus, Uzaria, Antiaris toxicaria. Mai multe otrăvuri cu care africanii îşi otrăvesc săgeţile conţin glucosizi « digitaloizi »: strofantus, ouabain, antiarin, acocanterin etc. Principiile găsite în pielea şi sîngele de batraciene, bufotoxina,*

bufaginul și bufotaleina sînt apropiate de glucosizii digitalici în structură și acțiune. Eritrofleina poate fi socotită în acest grup. Alți alcaloizi ca veratrina, cafeina, curina, epinefrina, amintesc acțiunea digitalei, dar nu sînt tipice. Sărurile de bariu, ionul Ca, hidrații alcalini și soluțiile saline normale au o acțiune cardiacă, care seamănă cu aceea a digitalei, dar asemănarea este numai superficială».

Trei sînt glucosizii care au fost extrași din *Digitalis purpurea: digitoxin, gitalin* și *gitoxin*. Digitalina mai conține și saponine, care nu au acțiune digitalică și care modifică solubilitatea celorlalte principii: *digitonin, digitsaponina* și *gitonin*. *Digitofolinul* Kiliani este un produs cristalin asemănător digitoxinei. *Anhidrogitalinul* Kraft ar conține principiile active ale infuziei de digitală. *Digitaleinum verum*, ar fi un amestec din care s-a izolat *gitonin*. *Digitsaponina* lui Kraft (digitonina amorfă Schmiedeberg) este probabil un amestec de digitonină cristalizată cu saponine.

Autorul mai menționează ca principii inactive *gitinul* și *diginul*.

Unele produse comerciale ca *Digalen, Digipan, Digipuratum, Digitalisatum, Verogen* sînt după Sollmann amestecuri de *gitaline*.

Diferitele preparate găsite în comerț ar avea următoarea compoziție, după Sollmann. *Digitalina amorfă* are o compoziție nesigură. *Digitalina cristalizată* ar fi sinonimă cu *digitonina cristalizată* Schmiedeberg, *Digitalina* Homolle ar fi un amestec de glucosizi digitalici. *Digitalina cristalizată* Nativelle ar conține mai ales digitoxin, *digitalina germană* ar conține 50—60% *digitonin*, 5—6% *Digitalum verum* și *digitaleină*.

Din aceste date rezultă că însăși compoziția medicamentelor pe care le întrebuințăm în terapeutică este necunoscută și rezultatele obținute nu pot fi decît variabile.

Glucosizii de care am vorbit mai sus au fost extrași din *Digitalis purpurea, Digitalis lanata* (din Balcani) conține *gitoxin* și *digoxin*.

Stoll și Kress (citați de Sollmann) afirmă că "... glucosizii din digitală sînt ei înșiși produse de clivaj ale unor glucosizi, *digilanizi*, care au fost izolați cu anumite precauții din *Digitalis purpurea*, dar în special din *Digitalis lanata*, în care ar exista ca tanoizi". S-a descris *digilanid A*, din care se poate separa *digitoxina, digilanid B*, din care se poate separa *gitoxin* și *digilanid C*, din care se poate separa *digoxin*, care nu ar exista în *Digitalis purpurea*.

Digitalis lanata, întrebuințată în ultimii ani în practică, este un medicament interesant, asupra căruia este necesar să dăm unele detalii din alte publicații. Dafert și Wokes au arătat că foile de *Digitalis lanata* au o acțiune de 4—5 ori mai intensă decît foile de *Digitalis purpurea*. Mannich a izolat din foi patru glucosizi, din care unul ar fi identic cu *Digitalinum verum* Kiliani și trei noi glucosizi.

S. Dietrich și H. Schwiegk au studiat acțiunea glucosidului I din foile de *Digitalis lanata*, cunoscut sub numele de *lenadigin* sau *pandigal*. Acțiunea lui cardiotonică este evidentă. Se acumulează mult mai puțin decît glucosizii din *Digitalis purpurea*. Încercat la om de Voss, pandigalul a arătat aceleași proprietăți terapeutice.

Vom rezuma acum descrierea altor substanțe digitalice din tratatul lui Sollmann.

Strofantina din farmacopeea americană și engleză este glucosidul amorf (strofantina K). *Gratus-strofantina* (G-strofantin) este identică cu ouabaina și este mai «uniformă». Sollmann accentuează faptul că nu cunoaștem bine compoziția strofantinelor, din cauză că identificarea plantelor, ca și izolarea din ele a glucosizilor, s-a făcut incomplet. Diferitele strofantine care se găsesc în comerț cu acest nume au o reactivitate diferită.

Strofantina amorfă Boehringer, extrasă de S. Kombé și *S. hispidus*, este strofantina oficială, probabil identică din ambele plante. Strofantina amorfă este mai toxică la iepure decît *strofantina cristalizată* Kombé.

net în primele stadii ale intoxicaţiei cu medicamente digitalice. Cîteva minute după o injecţie cu digitală la broască, se constată la început o creştere a amplitudinii diastolice, cu rărirea ritmului (acţiune diastolică) şi în acelaşi timp, o creştere a amplitudinii şi a duratei sistolei (acţiune sistolică). S-a arătat că mărirea amplitudinii diastolice este independentă de rărirea ritmului sinusal, că ea se poate produce şi fără acest fenomen. Sub influenţa digitalei, ventriculul se dilată mai mult decît înainte în timpul diastolei. În acelaşi timp, contracţia sistolică este mai amplă. Aşadar, pompa cardiacă pleacă de la un nivel mai jos şi ajunge la un nivel mai înalt: de unde, creşterea volumului sîngelui evacuat la fiecare sistolă. Munca inimii este aşadar mărită. Aceste fenomene se petrec în prima fază a acţiunii digitalei.

Cu o doză ceva mai mare, tonusul diastolei creşte (linia de tonus se ridică) şi relaxarea diastolică scade: este acţiunea tonotropă pozitivă a dozelor mai mari. Ulterior dacă doza a fost suficientă (doze toxice), apar tulburări de conductibilitate, aritmie extrasistolică. Apare la un moment dat *fenomenul de peristaltism*, caracterizat prin faptul că unele părţi din ventricul intră în contracţie, în timp ce alte părţi sînt în diastolă, fenomen care se produce cu totul neregulat şi care tulbură evacuarea ventriculului. În urmă, inima se opreşte într-un tonus foarte ridicat: este ceea ce se numeşte « oprire în sistolă », fapt foarte important, arătat de De Boer şi Fröhlich, aşa-numita « oprire în sistolă » nu este însoţită de un curent de acţiune.

La mamifere, se produc în cele două faze (terapeutică şi toxică) fenomene apropiate de cele constatate la broască, cu unele deosebiri. Aceeaşi acţiune, atît diastolică, cît şi sistolică şi rărirea ritmului în faza terapeutică. Acţiunea cronotropă negativă este deseori mai intensă ca pe inima de broască. Dar, ca şi la broască, umplerea diastolică mai abundentă a ventriculului nu este datorită numai lungirii diastolei ci şi extensibilităţii mai pronunţate a ventriculului în timpul diastolei. În faza toxică, se produce tahicardie şi aritmie extrasistolică. Excitaţia vagului influenţează auriculul, dar nu are nici o acţiune asupra ventriculului. Este vorba de o acţiune directă, toxică, asupra centrilor ectopici ventriculari. Oprirea inimii se produce, fie ca la broască (oprire sistolică), fie în fibrilaţie ventriculară.

3° *Oprirea sistolică şi oprirea diastolică a ventriculului după digitală*

« Oprirea sistolică » a inimii după digitală se caracterizează prin dispariţia diastolei. După Straub, este vorba de o « oprire adiastolică ». Vîrful se opreşte deseori înainte de restul ventriculului. Auriculul continuă să bată şi se dilată, rareori se opreşte. Oprirea în sistolă pare să fie aşadar datorită unei ridicări excesive a tonusului, care nu permite distensia diastolică. Un fe-

nomen interesant, constatat de Pietrowski, este faptul că pe inima izolată de broască, o destindere forțată a auriculului tinde să provoace o oprire sistolică a ventriculului, asemănătoare cu aceea digitalică, ceea ce ar arăta, după Sollmann, că distensia auriculului « poate potența acțiunea digitalei ».

La începutul perioadei de oprire sistolică, remarcă Straub, « ventriculul nu este mort », căci el își poate relua contracțiile, fie spontan, fie prin creșterea presiunii lichidului de perfuzie în ventricul, sau prin excitația vagului. Boehm a făcut să dispară oprirea sistolică cu Delphinin. Într-o a doua fază însă, creșterea lichidului de perfuzie nu mai readuce contracțiile ventriculului și în acest moment, ventriculul poate fi considerat ca mort, în timp ce auriculul bate, fenomen ce nu ar fi datorit unei intoxicații mai profunde, ci unor procese secundare.

Pe inima de mamifer oprită în sistolă prin digitală, ridicarea presiunii în circulația coronariană poate readuce contracția.

Am spus mai sus că fenomenul denumit « oprire sistolică » nu mai poate fi asemănat cu o contracție sistolică, deoarece nu ia naștere în acest timp o diferență de potențial. Totuși, se produce un oarecare grad de consumare de oxigen.

« Oprirea sistolică » se produce mult mai tardiv, cu Ringer fără calciu. Ea apare însă de îndată ce perfuzăm inima cu Ringer normal. Excesul de calciu nu favorizează « oprirea sistolică ».

M. Gorz în 1873 și mai tîrziu Cushny au arătat că și ventriculul de mamifer poate să prezinte fenomenul de oprire în sistolă după digitală. Th. Denecke și H. Adams au obținut pe inima de om același fenomen.

Verskinin a arătat pentru prima dată că dozele mici de digitală opresc inima în diastolă. S-au obținut aceleași efecte aplicîndu-se digitală pe suprafața externă a inimii. Schmiedeberg a atribuit acest fenomen unei acțiuni a medicamentului asupra straturilor externe ale inimii, care ar avea în contracție un rol antagonist celor profunde. Dar în realitate, oprirea în diastolă se poate obține și prin perfuzia normală a inimii, cu condiția ca doza de digitală să fie foarte mică. Wybauw a atribuit fenomenul unei excitații a centrilor inhibitori ai inimii.

Verskinin ajunge la concluzia că substanțele digitalice au o acțiune dublă, una sistolică și alta diastolică, aceasta producîndu-se cu doze mici.

4° *Modificările fazei refractare. Semi-ritm. Ritm alternant. Peristaltism*

Neavînd la dispoziție unele din lucrările originale, ne servim pentru indicațiile bibliografice de monografia lui W. Straub din tratatul de farmacologie.

Peristaltismul a fost semnalat pentru prima dată de Vulpian şi De Boehm pe inima de broască şi constatat în contracţii parţiale sau inegale ale diferitelor porţiuni ale ventriculului «... astfel încît o parte dintre ele sînt în diastolă, în timp ce altele sînt în sistolă». Fenomenul se petrece numai în organul *in situ*. Peristaltismul ar fi datorit faptului că nu toate porţiunile din ventricul sînt atinse de medicamentul digitalic în acelaşi timp şi în acelaşi grad. Excitaţia vagului ar face să dispară peristaltismul. W. Straub şi Yagi au susţinut (cercetări electrocardiografice) că fiecare dintre aceste contracţii parţiale are un punct de plecare deosebit în ventricul. S-a emis părerea că ar fi vorba şi de o tulburare a conductibilităţii.

Peristaltismul provocat de medicamentele digitalice alternează cu puls alternant. Peristaltismul şi pulsul alternant trec apoi în semiritm. După Straub, semiritmul s-ar produce cu toate substanţele considerate ca digitalice, din care cauză fenomenul contează ca un criteriu de intoxicaţie digitalică a inimii de broască. Apare pe inima de broască muribundă sau după unii alcaloizi ca eritrofleina şi carpaina.

În semiritm, auriculul bate cu ritmul său normal, iar ventriculul după un ritm înjumătăţit. În perioada de semiritm ventricular, W. Straub a găsit scăzută excitabilitatea acestei cavităţi. Straub a întreprins cercetările sale cu antiarin şi a atribuit fenomenul unei alungiri a fazei refractare. Strofantina, helleboreina şi oleandrina ar prelungi de asemenea faza refractară. Alungirea fazei refractare produsă de medicamentele digitalice ar fi datorită unei micşorări a proceselor de asimilare, unui proces anabolic scăzut. S-a emis părerea că în fenomenul de peristaltism şi de ritm alternant, s-ar adăuga lungirea perioadei refractare, unele tulburări de conductibilitate, după cum arată şi faptul că conductibilitatea auriculo-ventriculară scade.

5° *Acţiunea comparată a medicamentelor digitalice asupra auriculului şi ventriculului; asupra ventriculului drept şi a ventriculului stîng*

Descrierea pe care am dat-o mai sus priveşte ventriculul. Auriculul este influenţat de asemenea de medicamentele digitalice, dar acţiunea cronotropă este mai intensă asupra auriculului, iar acţiunea tonoinotropă, mai intensă asupra ventriculului. Pe inima de broască, în momentul opririi ventriculului în sistolă, cînd ventriculul este redus la un vîrf, auriculul este de obicei extrem de dilatat. O doză dintr-un medicament digitalic care opreşte ventriculul în sistolă este inactivă şi asupra tonusului auriculului. Acţiunea tonotropă pozitivă asupra auriculului a fost demonstrată pe inima de broască şi pe inima de broască ţestoasă. Este probabil că la început, acţiunea tonotropă este negativă (doze mici)

ca şi la ventricul. Cushny a găsit pe auriculul de mamifere o acţiune diastolică (acţiune tonotropă negativă). Acţiunea inotropă este la început pozitivă şi apoi negativă. Acţiunea cronotropă negativă nu este paralelă cu acţiunea inotropă negativă Se poate obţine, pe de altă parte, un efect tonotrop pozitiv cu un efect cronotrop negativ sau invers.

În ce priveşte acţiunea medicamentelor digitalice asupra celor doi ventriculi, Fr. Franck insistă asupra sincronismului lor, fie că medicamentele digitalice au produs o rărire, fie că ele au produs o accelerare a ritmului sau aritmie. În acelaşi fel acţionează aceste medicamente asupra contractilităţii. La cîine, cînd inima se opreşte în sistolă, fenomenul este sincron în ambele ventricule, dar pulsaţiile ventriculului drept persistă cîtva timp după acelea ale ventriculului stîng. Fenomenul se explică prin aceea că ventriculul stîng nu mai primeşte sînge din plămîni, în timp ce cel drept, primeşte încă sînge din venele cave.

6° *Modificările electrocardiogramei*

W. Straub şi Yagi au constatat, după digitoxină şi după strofantină, că unda T creşte la început (înainte ca amplitudinea contracţiei să crească). Fenomenul se accentuează în momentul în care mecanograma este crescută, dar după aceea (în plină sistolă), unda T începe să scadă şi apoi devine negativă. După aceea, negativitatea scade. În timpul opririi sistolice nu se produce nici o undă pe Ecg.

Modificările undei T au fost constatate mai înainte pe om, după tratamentul digitalic, de Nicolai şi Simons.

Hermann a constatat că, dacă tratăm un punct din miocard cu digitală, el devine electronegativ (fenomen ireversibil).

După Levine, inversarea undelor P şi T este caracteristică acţiunii terapeutice a medicamentelor digitalice la om. Autorul a putut să reproducă fenomenul la cîine şi la pisică, injectînd intravenos 30% din doza minimă mortală. Se consideră fenomenul ca pur muscular, deoarece el se produce după vagotomie şi după atropină. S-a constatat, pe omul normal, că după o doză masivă (încă terapeutică) de digitală, modificările Ecg încep după 2 ore şi pot ţine 30 de zile.

7° *Acţiunea medicamentelor digitalice asupra nervilor inimii*

Sollmann, în tratatul său da farmacologie din 1948, susţine că «...la animalele normale, rărirea digitalică este *practic* integral vagală, datorită în parte reflexelor provocate de creşterea presiunii sanguine şi în parte, stimulilor chimici ai terminaţiilor senzitive din *glomus caroticum* şi, poate,

cerebrală. Autorii au cercetat acţiunea strofantinei asupra excitabilităţii scoarţei cerebrale. Cercetările lor au fost făcute pe cîine şi pe iepure, după trepanaţie. Se măsura cronaxia în mai multe rînduri, pentru a se avea siguranţa că trepanaţia nu a fost singură capabilă să producă o modificare a excitabilităţii corticale. Se injectează apoi intravenos acetilcolină sau strofantină, după care se măsoară din nou cronaxia.

Ach provoacă o micşorare a cronaxiei. Această substanţă produce convulsiuni, care apar în momentul în care cronaxia corticală este la limita cea mai joasă. Strofantina a produs acelaşi efect.

Cu ambele substanţe, s-a observat fenomenul următor. Atît timp cît cronaxia corticală nu prezenta decît o scădere slabă, nu apăreau convulsiuni, care se produceau numai atunci cînd cronaxia scădea sub un anumit nivel. După administrarea unui barbituric, fenomenele convulsive dispăreau şi cronaxia revenea la nivelul său normal.

7° *Cercetări asupra modificărilor morfologice sanguine provocate de medicamentele digitalice* [1])

Am studiat comparativ modificările morfologice sanguine pe care le produc medicamentele digitalice şi acetilcolina şi, între alte modificări, am constatat că ambele produc eozinofilie, fapt care confirmă concepţia noastră asupra acţiunii nespecifice a medicamentelor digitalice.

8° *Cercetări cu strofantină-cafeină şi cu strofantină-chinină* [2])

Cercetările autorilor au arătat că chinina împiedică acţiunea ionului Ca (scăzînd reactivitatea S-mim faţă de Ca). Cafeina împiedică acţiunea ionului K şi Ach (S. Simionescu). Avem posibilitatea, aşadar, să modificăm prin aceste substanţe frenatoare, acţiunea activantă a medicamentelor digitalice. Rezultatele confirmă concepţia noastră asupra mecanismului de acţiune a medicamentelor digitalice. Iată concluziile la care am ajuns:

a) Sinergism medicament digitalic-cafeină pe miocardul adult

Medicamentele digitalice măresc direct mai mult reactivităţile pozitive (R +) decît reactivităţile negative (R —), favorizînd mai mult în acest fel acţiunea factorilor eficienţi excitatori (Sy şi Ca) decît pe aceea a factorilor

---

[1]) D. Danielopolu şi I. Bruckner.
[2]) D. Danielopolu şi S. Simionescu.

eficienţi inhibitori (Ach şi K) şi produc un efect batmotonoinotrop pozitiv indirect.

Cafeina micşorează reactivitatea negativă, împiedicînd astfel acţiunea factorilor eficienţi inhibitori (Ach şi K) şi produce un efect batmotonoinotrop pozitiv indirect.

În experienţele noastre, cafeina împiedică factorii inhibitori (Ach şi K), ridică tonusul pe inima de broască. După strofantină, care favorizează mai mult factorii excitatori, aceeaşi doză de cafeină ridică tonusul într-un mod mult mai intens.

Astfel, pe miocardul adult (de care depinde excitabilitatea, tonicitatea şi contractilitatea), medicamentele digitalice şi cafeina sînt sinergice.

b) Antagonism MD-cafeină pe miocardul embrionar

Medicamentele digitalice favorizează mai mult (direct) reactivitatea negativă (R—) decît reactivitatea pozitivă (R+), favorizînd astfel mai mult acţiunea factorilor eficienţi inhibitori (Ach şi K) decît pe aceea a factorilor eficienţi excitatori (Sy şi Ca), producînd un efect cronodromotrop negativ indirect.

Cafeina micşorează reactivitatea negativă, împiedicînd acţiunea factorilor eficienţi inhibitori şi predominînd astfel un efect cronodromotrop pozitiv indirect.

Astfel, pe miocardul embrionar (de care depinde automaticitatea şi conductibilitatea) medicamentele digitalice şi cafeina sînt antagoniste.

c) Antagonism MD-cafeină pe organele Ach + Sy — (intestin, bronhii, uter)

Medicamentele digitalice favorizează mai mult (direct) reactivitatea pozitivă (R +) decît reactivitatea negativă (R —), favorizînd mai mult acţiunea factorilor eficienţi excitatori (Ach şi K) decît pe aceea a factorilor eficienţi inhibitori (Sy şi Ca) şi produc un efect excitator direct.

Cafeina scade reactivitatea negativă (R —), împiedicînd astfel acţiunea factorilor eficienţi excitatori (Ach şi K) şi produce un efect inhibitor indirect.

Astfel, pe organele Ach + Sy—, medicamentele digitalice şi cafeina au o acţiune antagonistă.

d) Antagonism MD-chinină pe miocardul adult

Medicamentele digitalice măresc (direct) mai mult reactivitatea pozitivă (R +) decît reactivitatea negativă (R —), favorizînd astfel mai mult acţiunea

factorilor eficienți excitatori (Sy și Ca) decît pe aceea a factorilor eficienți inhibitori (Ach și K) și produc un efect batmotonoinotrop pozitiv direct.

Chinina micșorează reactivitatea negativă (R —) față de Ca, favorizează indirect acțiunea inhibitoare a ionului K și produce un efect batmotonoinotrop negativ indirect.

Astfel, pe miocardul adult (de care depind excitabilitatea, tonicitatea și contractilitatea), medicamentele digitalice și chinina sînt antagoniste.

e) Sinergism MD-chinină pe miocardul embrionar

Medicamentele digitalice măresc (direct) mai mult reactivitatea negativă (R —) decît reactivitatea pozitivă (R +), favorizînd astfel mai mult factorii eficienți inhibitori (Ach și K) decît factorii eficienți excitatori (Sy și Ca) și produc un efect cronodromotrop negativ direct.

Chinina micșorează reactivitatea pozitivă față de Ca, favorizînd în mod indirect acțiunea inhibitoare a ionului K (cronodromotrop negativ) și produce un efect cronodromotrop negativ direct.

Astfel, pe miocardul embrionar (de care depinde automaticitatea și conductibilitatea), medicamentele digitalice și chinina sînt sinergice.

f) Sinergism MD-chinină pe organele Ach + Sy—

Medicamentele digitalice măresc (direct) mai mult reactivitatea pozitivă (R +) decît reactivitatea negativă (R —), favorizînd astfel mai mult acțiunea factorilor excitatori (Ach și K) decît pe aceea a factorilor eficienți inhibitori (Sy și Ca) și produc un efect excitator direct.

Chinina scade reactivitatea negativă față de Ca și favorizează astfel în mod indirect acțiunea ionului K, care este excitator, producînd un efect *excitator. Deci, sinergism MD-chinină pe organele Ach + Sy—.*

G. MECANISMUL CORTICO-ENDOCRINO-EFECTOR ȘI MECANISMUL ECHILIBRULUI PRIN FORȚE ANTAGONISTE INTERSTIMULANTE ÎN ACȚIUNEA MEDICAMENTELOR DIGITALICE

Cercetarea științifică în fiziologie, patologie, farmacodinamie și terapeutică trebuie să urmeze două principii: *studiul organismului considerat ca un tot întreg, coordonat de scoarța cerebrală* și *studiul echilibrului funcțional al organismului prin forțe antagoniste care se stimulează reciproc.*

Cercetările lui I. P. Pavlov au arătat că funcțiunile tuturor țesuturilor organismului sînt interdependente și că ele sînt puse sub coordonarea scoarței cerebrale, care stabilește relațiile organismului cu mediul extern.

Cele trei ţesuturi fundamentale care compun organismul, ţesutul nervos, ţesutul endocrin şi ţesutul efector al organelor terminale sînt interdependente şi orice factor care acţionează asupra unuia din ţesuturi, îşi exercită influenţa şi asupra celorlalte.

Avem aşadar de considerat un mecanism *cortico-endocrino-efector* în toate cercetările pe care le avem de întreprins în fiziologie, patologie, farmacodinamie şi terapeutică.

Un al doilea principiu de bază este studiul mecanismului de echilibrare a funcţiunilor organismului prin forţe antagoniste care se stimulează reciproc şi dintre care una predomină asupra celeilalte.

Mecanismul de echilibrare a funcţiunilor organismului urmează legea amfomecanismului, legea predominanţelor şi legea mecanismului circular.

Teoria noastră, a echilibrului prin forţe antagoniste care se stimulează reciproc, poate fi rezumată astfel:

Funcţiunile organismului sînt echilibrate prin forţe antagoniste care se stimulează reciproc şi dintre care una predomină asupra celeilalte. Sindroamele produse de factorii patogeni sînt rezultatul unui dezechilibru între factorii antagonişti din care rezultă o schimbare în predominanţa unui factor antagonist asupra celuilalt. Agenţii terapeutici, ca şi factorii patogeni, provoacă un dezechilibru între forţele antagoniste şi noi îi întrebuinţăm pentru a provoca un dezechilibru de sens contrar celui produs de factorii patogeni, în scopul de a restabili echilibrul normal.

Nu este vorba, aşadar, de un *antagonism adevărat*, în care o forţă tinde să anihileze forţa adversă, ci de ceea ce D. Danielopolu a descris sub numele de *antagonism interstimulant*, în care o forţă face apel la forţa adversă pentru a-şi limita singură acţiunea. Antagonismul adevărat este *dezechilibrant*, iar antagonismul interstimulant este *echilibrant*.

Schema anatomo-fiziologică a mecanismului de reglare a funcţiunilor organismului arată interdependenţa sistemului nervos, a sistemului endocrin şi a sistemului efector al organelor terminale, precum şi mecanismele de echilibrare a funcţiunilor organismului.

Am văzut că medicamentele digitalice sînt *substanţe activante* ale tuturor factorilor eficienţi care acţionează pe organele terminale, glandele endocrine şi ţesutul nervos şi că ele acţionează pe toate aceste ţesuturi, favorizînd mai mult factorii excitatori decît factorii inhibitori, cu excepţia ţesutului embrionar al inimii, pe care medicamentele digitalice acţionează mai mult asupra factorilor eficienţi inhibitori decît asupra celor excitatori.

După cum am arătat în publicaţiile noastre anterioare, medicamentele digitalice nu mai pot fi considerate ca medicamente cardiace, ele fiind medicamente cu efect general. De aceea, efectele pe care le obţinem cu medi-

camentele digitalice în terapeutică, nu pot fi atribuite numai acţiunii cardiace şi vasculare, ci şi acţiunii asupra ţesutului nervos şi endocrin.

Cele trei acţiuni (pe fiecare dintre cele trei ţesuturi) sînt *interdependente*. Acţiunea lor pe un ţesut poate fi sinergică sau poate fi antagonistă cu acţiunea pe un alt ţesut.

Iată, după cercetările noastre, *mecanismul cortico-endocrino-efector* în acţiunea medicamentelor digitalice.

Pentru a simplifica expunerea noastră, vom lua mai întîi studiul mecanismului efectelor produse de o *doză terapeutică de digitală* asupra unei singure proprietăţi a miocardului, *contractilitatea*.

Digitala acţionează asupra contractilităţii miocardului prin acţiunea sa directă, şi indirect, prin ţesutul nervos şi ţesutul endocrin.

Prin acţiunea sa directă asupra fibrei adulte a miocardului, digitala, favorizînd mai mult acţiunea Sy şi Ca (care sînt factori excitatori) decît acţiunea Ach şi K (care sînt factori inhibitori) măreşte contractilitatea. În acelaşi timp, favorizînd acţiunea Ach asupra centrilor care influenţează şi ei adrenalino-secreţia, se adaugă efectul neuro-endocrin la efectul direct în creşterea contractilităţii. Intervine cu siguranţă şi acţiunea digitalei asupra altor glande endocrine, pe care noi nu am studiat-o.

Fenomenele descrise aici constituie ceea ce am denumit *mecanism cortico-endocrino-efector sinergic*.

În adevăr, acţiunea directă asupra ţesutului efector şi acţiunea pe ţesutul nervos şi pe ţesutul cromafin dau efecte de acelaşi sens.

Vom lua acum exemplul acţiunii digitalei asupra ţesutului embrionar al inimii, pe care acest medicament favorizează mai mult factorii inhibitori (Ach şi K) decît factorii excitatori (Sy şi Ca). Prin acţiunea sa directă asupra nodului sino-auricular şi asupra fasciculului lui His, digitala are o acţiune cronodromotropă negativă. Dar prin acţiunea sa neuro-endocrină, efectul cronodromotrop negativ tinde să fie corectat de un efect cronodromotrop pozitiv. Avem aici de-a face cu ceea ce am denumit *mecanism cortico-endocrino-efector antagonist*.

În adevăr, pe cînd prin acţiunea directă pe ţesutul embrionar al inimii se produce inhibiţie, prin acţiunea excitatoare asupra centrilor care măresc şi adrenalinosecreţia, se produce o excitaţie a automaticităţii şi a conductibilităţii.

Dacă examinăm acum efectele digitalei asupra întregului miocard, ne dăm seama că pe miocardul adult şi pe miocardul embrionar, avem de considerat două mecanisme cortico-endocrino-efectoare deosebite. Astfel, trebuie să cercetăm mecanismul acţiunii batmotonoinotrope pozitive şi cronodromotrope negative, care explică creşterea forţei cardiace şi rărirea ritmului, care trebuie

să se găsească într-un raport armonios, pentru a se obţine bune efecte terapeutice în insuficienţa miocardică.

Am spus mai sus că studiul medicamentelor trebuie făcut cercetîndu-se nu numai mecanismul cortico-endocrino-efector, ci şi mecanismul echilibrant prin forţe antagoniste, care se stimulează reciproc. Am arătat mai sus modul în care medicamentele digitalice influenţează acest mecanism: favorizînd pe toate organele terminale acţiunea factorilor eficienţi antagonişti, atît excitatori, cît şi inhibitori, predominînd asupra primilor, cu excepţia sistemului embrionar al inimii, pe care predominanţa se exercită faţă de factorii inhibitori.

II. NOI CERCETĂRI DE «FARMACODINAMIE NESPECIFICĂ» ASUPRA ACŢIUNII GLUCOSIZILOR DIN *DIGITALIS*, *STROPHANTUS* ŞI *HELLEBORUS* [1]

Aceste cercetări au fost întreprinse de D. Danielopolu, S. Simionescu, Ş. Fotino, M. Paţac, M. Corneanu, E. Petrescu şi I. Popescu.

Am cercetat după principiile farmacodinamiei nespecifice, următoarele medicamente:

Digitozidul romînesc, *G-strofantina* Merck şi *helborsidul* Roche.

A. PROGRAM DE CERCETĂRI. METODĂ

Institutul de fiziologie normală şi patologică a stabilit următorul program de cercetări asupra medicamentelor digitalice, grupă din care noi considerăm pînă acum că fac parte numai glucosizii din digitală, strofantine şi *Helleborus* şi asupra unor medicamente considerate ca avînd o acţiune digitalică, dintre care am studiat: *Convallaria*, *Periploca*, *Adonis*, violetul de metil, cristal-violetul, sărurile de bariu şi veratrina. Sîntem în curs de a cerceta şi alte substanţe reputate ca digitalice.

Vom expune în acest capitol numai rezultatele obţinute cu digitală, *Strophantus* şi *Helleborus*.

În cercetările noastre am ţinut seamă de principiul de «farmacodinamie nespecifică» stabilit de noi, după care acţiunea medicamentelor este multiplă şi o acţiune predomină asupra alteia. Acţiunea predominantă contează în terapeutică şi în acest scop, trebuie să examinăm influenţa medicamentelor faţă de acţiunea tuturor factorilor naturali care întreţin echilibrul funcţional al organismului. Nu este suficient, de exemplu, să examinăm, cum au făcut alţi autori, numai acţiunea inactivantă asupra colinesterazei, care aduce după sine o favorizare a acţiunii Ach, deoarece sînt medicamente care, pe lîngă acţiunea anticolinesterazică, posedă o acţiune parasimpatofrenatoare, care împiedică acţiunea Ach, şi în anumite doze, o acţiune poate predomina asupra

---

[1]) D. Danielopolu, Ş. Simionescu, Ş. Fotino, M. Paţac M. Corneanu, E. Petrescu şi I. Popescu.

celeilalte. Se pot da numeroase alte exemple care arată în mod evident, necesitatea de a cerceta acţiunea fiecărui medicament asupra tuturor factorilor sinergici sau antagonişti care contribuie la menţinerea în stare de echilibru a funcţiunilor organismului.

Am stabilit următorul program de cercetări pe organul terminal. Indicăm şi metodele. Amintim cercetările noastre asupra centrilor nervoşi şi medulosuprarenali.

1) Acţiunea nespecifică faţă de Ach, Adr, Ca şi K pe inima izolată de broască. Ringer (canula Straub).

2) Acţiunea nespecifică faţă de Ach, Adr, Ca şi K pe organe Ach + Sy— (uter, intestin etc.). Organe izolate, Tyrode 38°.

3) Acţiunea nespecifică faţă de Ach şi K pe muşchiul abdominal de broască. Ringer.

4) Acţiunea nespecifică pe vasele labei posterioare de cîine (metodă întrebuinţată de Danielopolu şi Marcu din 1938).

5) Acţiunea nespecifică adrenalinosecretoare (metoda lui Danielopolu şi Fotino).

6) Acţiune nespecifică faţă de centri.

7) Acţiune nespecifică pe inima de broască şi alte organe.

8) Acţiune nespecifică faţă de colinesterază (metoda lui Crivătz).

9) Acţiunea nespecifică faţă de factorii adrenoxidanţi (metoda Danielopolu şi Marin Popescu). Am întrebuinţat digitozidul în sol. de 0,1 Dz, 10 cm^3 alcool şi 190 cm^3 apă distilată.

Alte cercetări sînt în curs.

B. EXPERIENŢE

1. Digitozid (Dz)

Experienţa 1 (fig. 1)

a) 0,001 K: inhibiţie (opreşte inima în diastolă).

b) 100 γ Dz: creşterea contracţiei (persistentă).

c) 0,001 K: inhibiţie cu oprirea completă a ventriculului în diastolă, auriculul şi ventriculul dilataţi.

d) 100 γ Dz: uşoară creştere a contractilităţii şi a tonusului.

e) 0,001 K: la început, tendinţă spre creşterea tonusului ventriculului, apoi oprire diastolică (auricul şi ventricul dilataţi).

f) 100 γ Dz: creşterea tonusului, cu micşorare a contractilităţii.

g) 0,001 K: tendinţă trecătoare spre oprire sistolică, apoi oprire diastolică.

h) 100 γ Dz: creşterea tonusului şi micşorarea contractilităţii.

i) 0,001 K: oprire sistolică a ventriculului (auricul dilatat).

j, k, l, m, n): creşterea tonusului din ce în ce mai slabă, pe măsură ce micşorăm doza de K (500 γ, 200 γ, 100 γ, 50 γ, 10 γ).

o) 0,001 K (viteză mai mare a cilindrului): oprire sistolică a ventriculului (auricul dilatat).

p) Încercăm aceeaşi doză de KCl după 10′ 25′, 40′, 54′ şi 100′: oprire sistolică a ventriculului (auricul dilatat). Influenţa *Dz* este durabilă.

Rezumat

1. Dz măreşte contractilitatea şi tonusul.

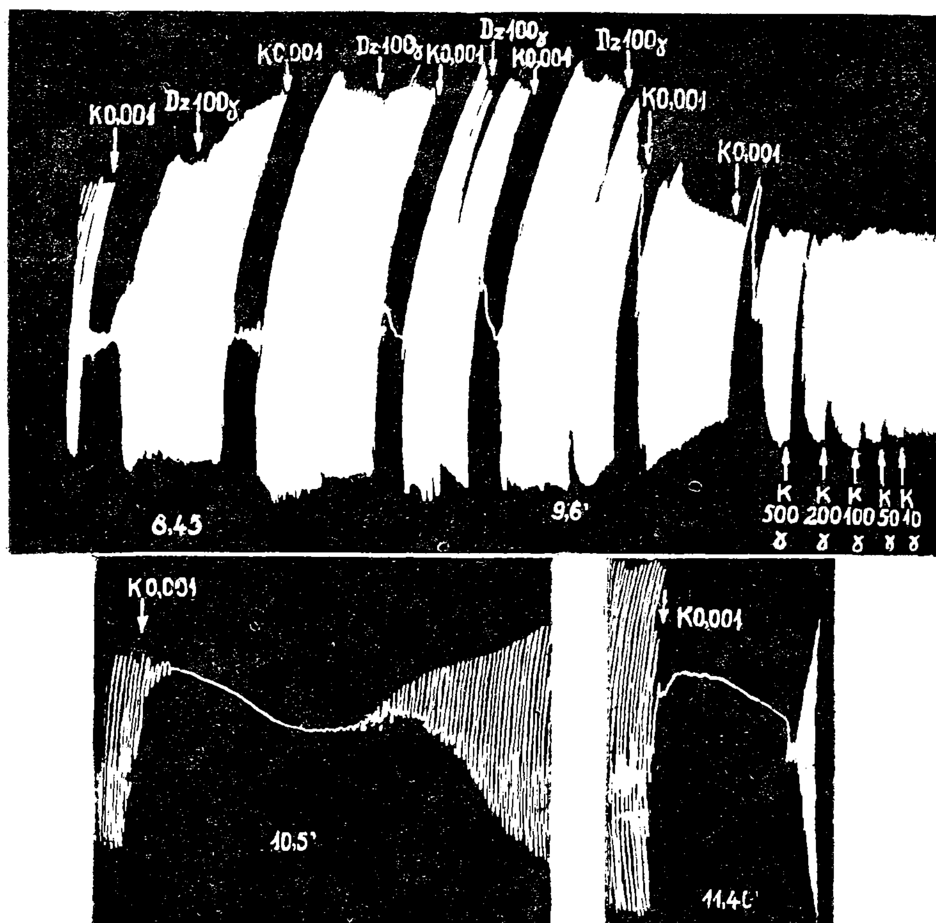


Fig. 1

2. K într-o doză care opreşte ventriculul în diastolă. K opreşte ventriculul în sistolă după o doză suficient de mare de Dz. În măsura în care repetăm doza de Dz, nivelul la care se opreşte ventriculul este situat mai sus.

Oprirea diastolică cu Dz este datorită faptului că RP-mim datorită K depăşeşte (pe o inimă cu reactivitatea P-mim-K şi reactivitatea S-mim-Ca normală) acţiunea S-mim a Ca, a cărui intervenţie este provocată de K.

Oprirea sistolică provocată prin ionul K după Dz este datorită creşterii reactivităţii S-mim pentru ionul Ca şi se produce prin faptul că acţiunea S-mim a

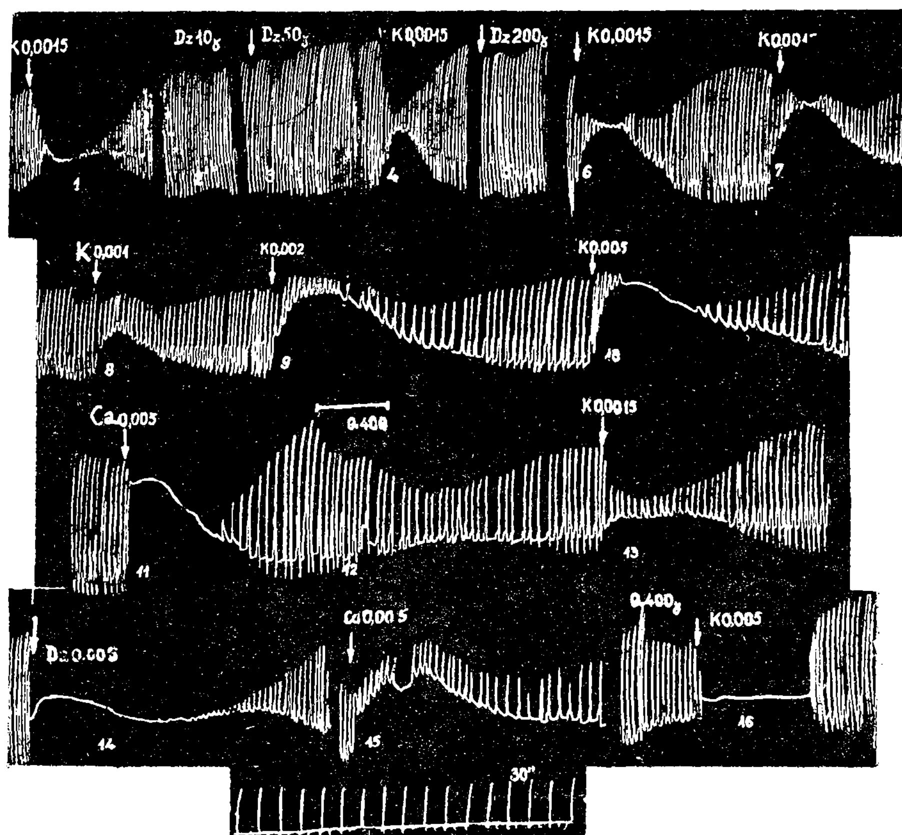


Fig. 2

Ca (a cărui intervenţie este provocată prin K) depăşeşte acţiunea P-mim a K. Aceasta prin faptul că Dz, în această doză, măreşte mai mult RS-mim-Ca decît RP-mim-K.

Acţiunea Dz este de lungă durată, prin faptul că acest medicament, ca toate medicamentele cu adevărat digitalice, formează cu protoplasma un complex digitalo-protoplasmatic durabil.

Experienţa 2 (fig. 2)

a) 0,0015 K: inhibiţie.

b) 10 γ Dz: uşoară creştere a amplitudinii sistolice şi diastolice.

c) 50 γ Dz: uşoară creştere a amplitudinii sistolice.

d) 0,0015 K: acţiunea inhibitoare a K este mai slabă.

e) 200 γ Dz: uşoară creştere a amplitudinii diastolice.

f) 0,0015 K: oprire sistolică a ventriculului aproape completă. Auriculul (dilatat) se contractă.

g) 0,0015 K: idem.

h) 0,001 K: tendinţă la oprire în sistolă.

i) 0,002 K: tendinţă mai pronunţată la oprire în sistolă.

j) 0,005 K: oprire sistolică completă a ventriculului. Auriculul (dilatat) se contractă.

k) 0,005 Ca dă acelaşi efect ca şi K (oprire în sistolă).

l) chinina (Q) (care împiedică acţiunea ionului Ca, scăzînd RS-mim-Ca): micşorarea contractilităţii.

m) 0,0015 K: doza care înaintea chininei oprea ventriculul în sistolă, produce o inhibiţie: acţiunea P-mim a K predomină asupra acţiunii S-mim a Ca (a cărui intervenţie este datorită K) datorită faptului că chinina scade RS-mim-Ca.

n) 0,005 Dz, doză care oprea ventriculul într-o sistolă netă înaintea chininei, îl opreşte într-o sistolă mai puţin ridicată, trecînd apoi într-o lungă diastolă: acţiunea S-mim a Ca (a cărui intervenţie este datorită K) predomină pentru un timp foarte scurt, pe urmă (datorită acţiunii anti-Ca a chininei) predomină multă vreme acţiunea P-mim a K.

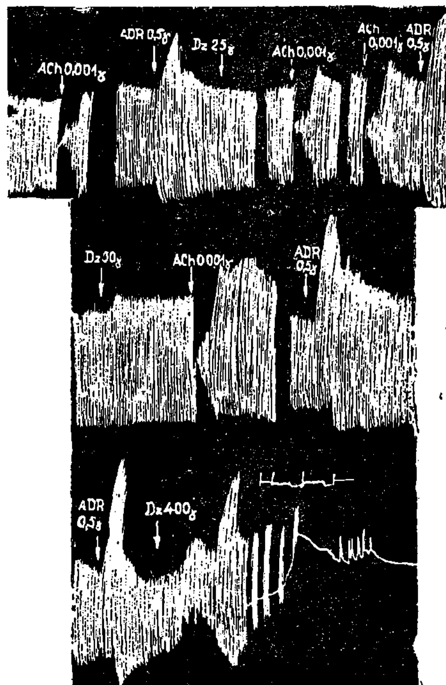


Fig. 3

o) După chinină, acţiunea sistolică a ionului Ca este mult mai slabă.

p) După o nouă doză de chinină (400 γ), ionul K produce o oprire completă în diastolă.

Rezumat

1. Inversarea acţiunii K datorită faptului că RS-mim-Ca este mărită prin Dz mai mult decît P-mim-K. K după Dz opreşte inima în sistolă, ca şi Ca.

2. Această interpretare este dovedită prin faptul că chinina suprimă RS-mim-Ca şi redă ionului K acţiunea sa inhibitoare.

Experienţa 3 (fig. 3)

a) 0,001 Ach: inhibiţie.

b) 0,5 γ Adr: excitaţie.

c) 25 γ Dz: nici un efect vizibil.
d) 0,001 Ach: inhibiţie urmată de excitaţie.
e) 0,001 Ach: inhibiţie urmată de excitaţie.
f) 0,5 γ Adr: excitaţie mai intensă decît înainte de Dz.
g) 50 γ Dz: mărire persistentă a contractilităţii.
h) 0,001 Ach: inhibiţie urmată de o puternică excitaţie (durabilă).
i) 0,5 γ Adr: excitaţie mai intensă decît înainte de Dz.
j) 0,5 γ Adr: excitaţie şi mai mare;
k) 400 γ Dz: creşterea tonusului şi rărirea ritmului; după o nouă doză de Dz oprire sistolică a ventriculului.

Prin creşterea presiunii în lichidul de perfuzie, se provoacă contracţii.

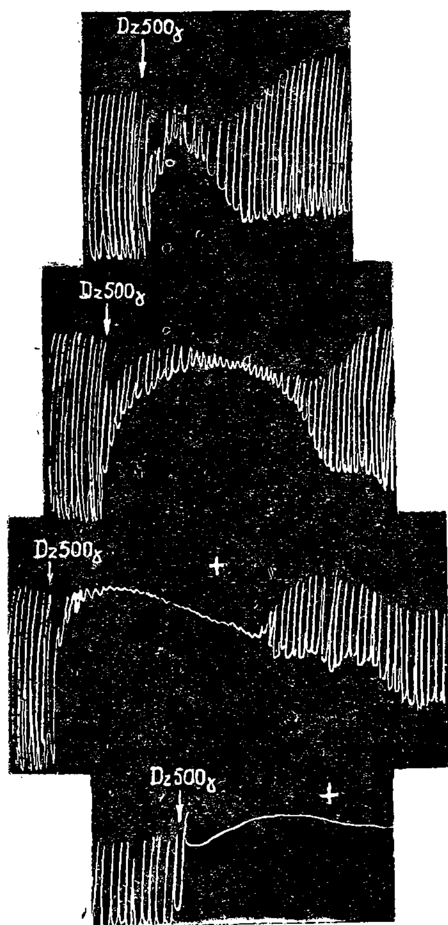


Fig. 4

Rezumat

În această experienţă, Dz favorizează mai mult acţiunea Adr (Sy) decît pe aceea a Ach. În experienţele *d), e)* şi *h)*, constatăm că Ach provoacă după faza de inhibiţie, o fază de excitaţie datorită simpatinei, a cărei liberare este provocată de Ach, şi a cărei acţiune este mai intensă decît înainte de Dz (care a mărit RS-mim-Sy).

Faptul că aceeaşi doză de Adr excită mai mult ventriculul după Dz dovedeşte că Dz a mărit mai mult reactivitatea S-mim faţă de Adr decît RP-mim faţă de Ach. După o doză mare, oprirea ventriculului în sistolă. Auriculul foarte dilatat, se contractă.

Creşterea presiunii în lichidul de perfuzie provoacă cîteva contracţii ventriculare, după care ventriculul se opreşte definitiv în sistolă.

Experienţa 4 (fig. 4)

a) 500 γ Dz: puternică creştere a tonusului, apoi a amplitudinii contracţiilor.
b) 500 γ Dz: creştere mai intensă a tonusului.
c) 500 γ Dz: oprire sistolică a ventriculului (auriculul dilatat). Creşterea presiunii lichidului de perfuzie (+) readuce contracţiile.

d) 500 γ Dz: oprire sistolică (auriculul dilatat). Mărirea presiunii lichidului (+) nu mai readuce contracţiile.

Rezumat

Experienţă care demonstrează că Dz se acumulează.

Experienţa 5 (fig. 5)

Inimă izolată de broască. Ringer.

Dz măreşte progresiv, atît amplitudinea sistolică, cît şi amplitudinea diastolică a contracţiei cardiace. Dz favorizează acţiunea Ach.

În cercetările noastre, digitala, strofantul şi hellebrina au arătat aceeaşi acţiune, cu deosebire de intensitate de acţiune şi de acumulare. Concluziile pentru toate se găsesc la sfîrşitul capitolului.

2. Strofantine

Am întrebuinţat G-strofantina Merck.

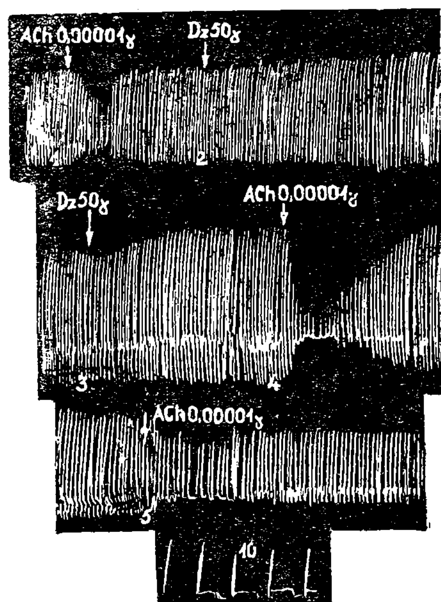


Fig. 5

Experienţa 6 (fig. 6)

Inimă izolată de broască. Ringer.

Acţiune tonotropă pozitivă a strofantinei. Diferitele doze se acumulează. Ventriculul intră în contracţie ireversibilă.

Experienţa 7 (fig. 7)

Primele doze de strofantină măresc uşor amplitudinea. Adăugînd doze din ce în ce mai mari, se observă creşterea tonusului, pînă la oprirea în sistolă. Auriculul rămîne dilatat.

Experienţa 8 (fig. 8)

Inimă izolată de broască. Ringer.

Primele doze de strofantină măresc amplitudinea.

Doza de 0,001 strofantină produce o creştere a tonusului. Contracţiile devin mai puţin ample. Ulterior, ventriculul se opreşte în sistolă. Auriculul rămîne dilatat şi bate. Ventriculul este sensibil la excitaţia mecanică (vîrf de ac).

Experiența 9

1 γ Ach: inhibiție.

4×1 γ strof.: mărirea amplitudinii sistolice și diastolice. La început, fiecare doză produce o acțiune inotropă negativă, foarte trecătoare.

Amplitudinea sistolică și diastolică crește progresiv și acțiunea Ach (1 γ) este din ce în ce mai intensă.

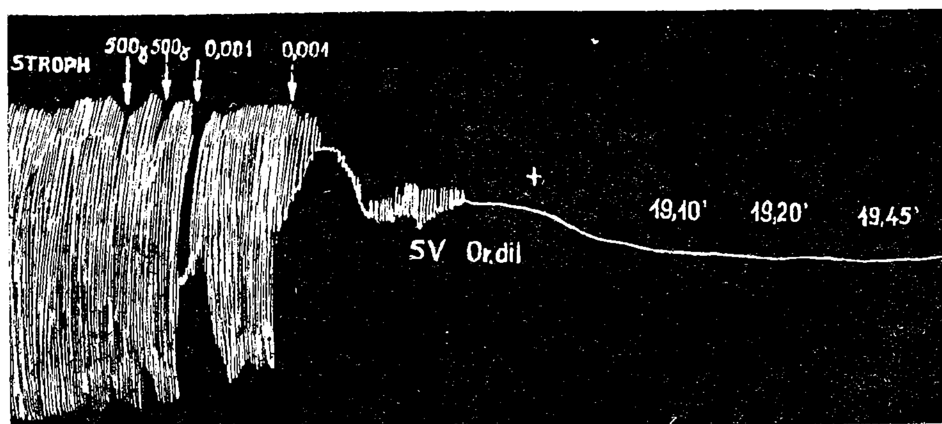


Fig. 6

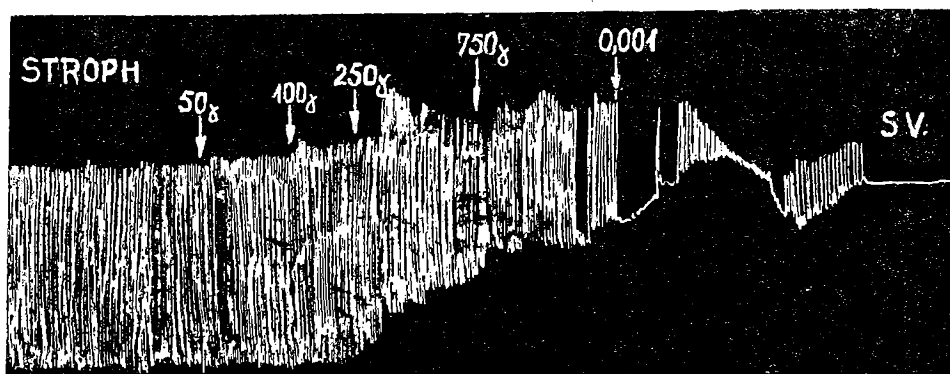


Fig. 7

Experiența 10 (fig. 9)

Strofantina favorizează atît acțiunea Ach, cît și pe aceea a Adr.

Experiența 11 (fig. 10)

a) 0,0015 K: inhibiție.

b) 0,001 strof.: acțiune tonoinotropă pozitivă.

c) 0,0015 K după strof.: acțiunea inhibitoare mult mai puțin intensă decît înainte de strof. (sub influența strof., reactivitatea simpatomimetică față de calciu (RS-mim-Ca)

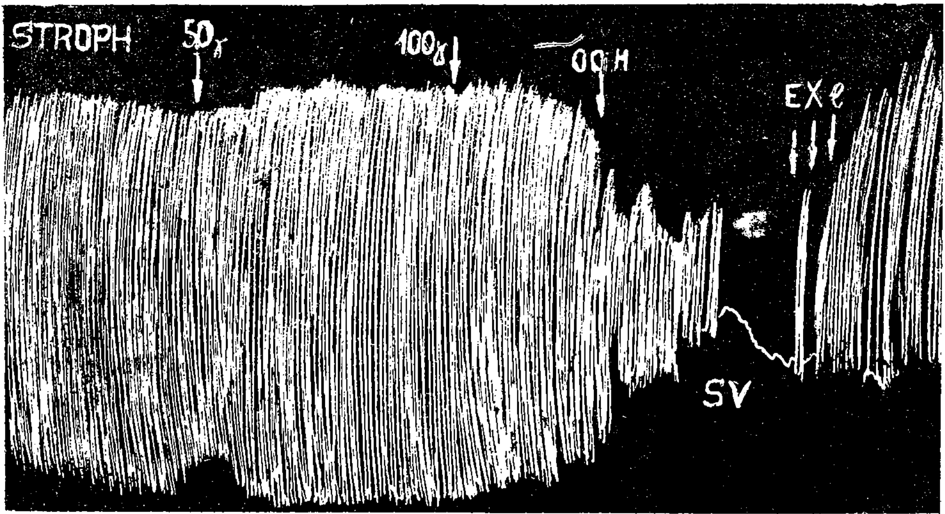

STROPH
50γ
100γ
OOH
EXℓ
SV

Fig. 8

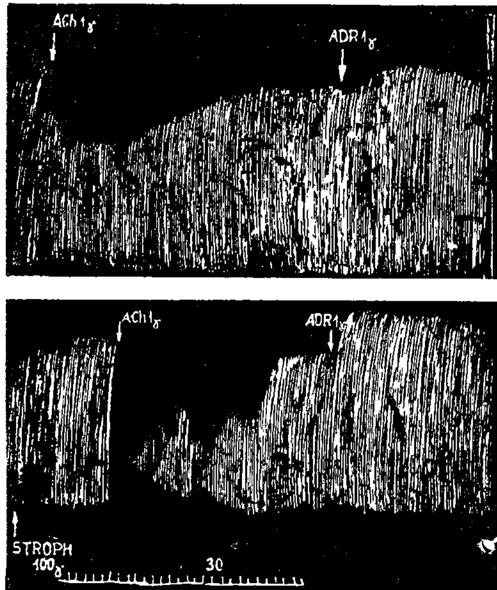

ACh 1γ
ADR 1γ
ACh 1γ
ADR 1γ
STROPH
100γ
30

Fig. 9

începe să crească mult mai mult decît reactivitatea parasimpatomimetică față de potasiu (RP-mim-K).

d) După o nouă doză de strof. care se adaugă primei, 0,0015 K are o acțiune inversată și produce în loc de inhibiție, oprirea sistolică a ventriculului: RS-mim-Ca fiind mărită mai mult decît RP-mim-K, acțiunea simpatomimetică a calciului, a cărui liberare este provocată de K, depășește acțiunea parasimpatomimetică a K.

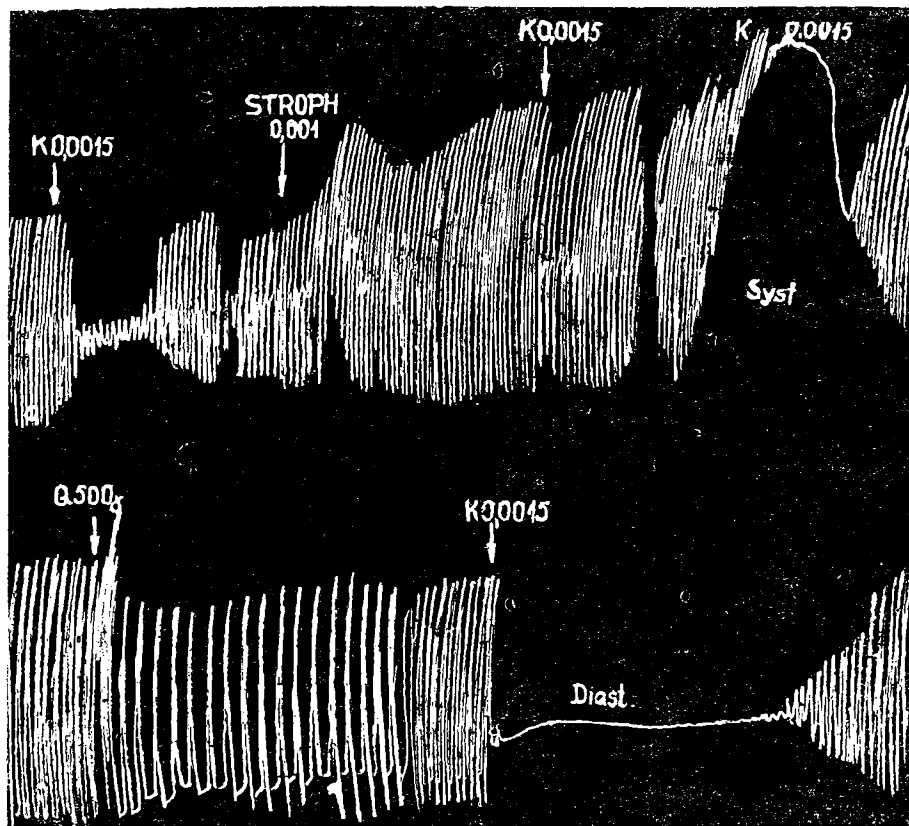


Fig. 10

e) Adăugăm 500 γ chinină (Q), care împiedică acțiunea ionului Ca: inhibiție și rărirea ritmului;

f) După Q, care suprimă RS-mim-Ca, nu rămîne decît acțiunea P-mim a K, care oprește ventriculul în diastolă.

Rezumat

Inversarea acțiunii K după strofantină. Fenomenul este datorit faptului că strofantina, în această doză, mărește mai mult RS-mim-Ca decît RP-mim-K.

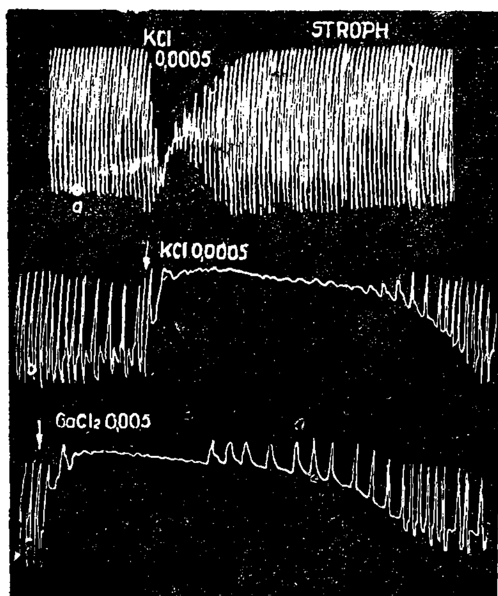


Fig. 11

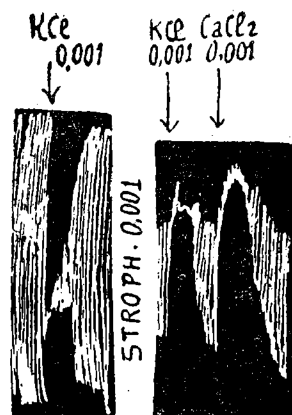


Fig. 12

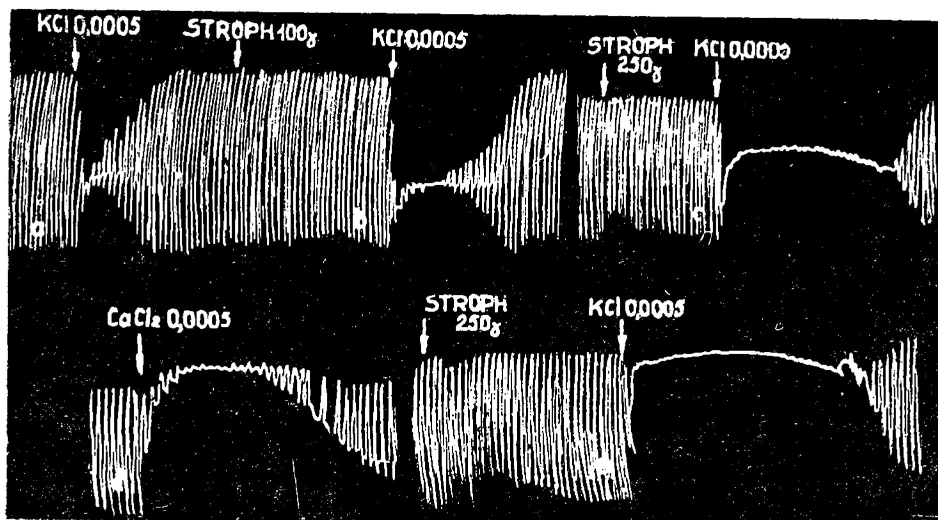


Fig. 13

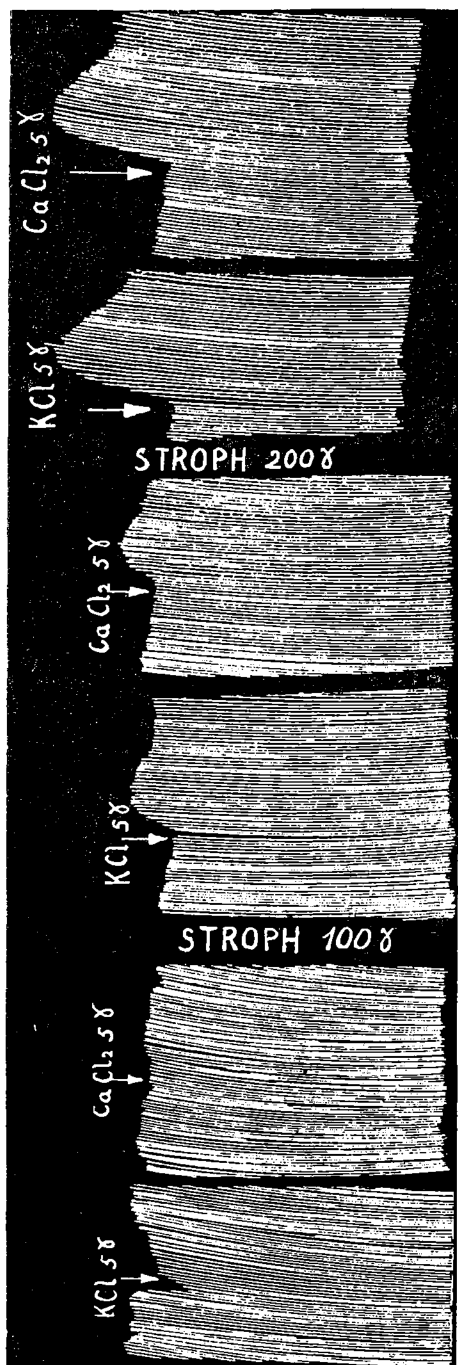


Fig. 14

După chinină, K opreşte inima strofantinizată în diastolă, deoarece chinina suprimă RS-mim-Ca.

Experienţa 12 (fig. 11)

Inimă izolată de broască. Ringer.

0,0005 KCl produce o inhibiţie a inimii *(a)*. După 100 γ strofantină, aceeaşi doză de KCl opreşte inima în sistolă (*b*) la fel ca şi 0,005 $CaCl_2$ (*c*). Strofantina în această doză, favorizează mai mult acţiunea ionului Ca decît pe aceea a ionului K şi inversează acţiunea ionului K: oprirea sistolică provocată de KCl, se datoreşte acţiunii ionului Ca, a cărui intervenţie este provocată de KCl.

Experienţa 13 (fig. 12)

Inimă izolată de broască. Ringer.

0,001 KCl produce o inhibiţie. După strofantină, aceeaşi doză de KCl produce o excitaţie (prin favorizarea ionului Ca, a cărui intervenţie este declanşată de K), la fel ca şi 0,001 $CaCl_2$ (explicaţia în experienţa 12).

Experienţa 14 (fig. 13)

Inimă izolată de broască. Ringer.

a) Ionul K produce inhibiţie.

b) După o mică doză de strofantină, K produce o inhibiţie mai intensă; în această doză, strofantina măreşte mai mult reactivitatea pentru K (reactivitate negativă) decît reactivitatea pentru Ca (reactivitate pozitivă) şi acţiunea P-mim a K predomină asupra acţiunii S-mim a ionului Ca, a cărui intervenţie este provocată de K.

c) După o doză mai mare de strofantină, reactivitatea pozitivă pentru Ca este mult mai mult favorizată decît reactivitatea negativă pentru K şi acţiunea K este inversată: K produce o excitaţie prin acţiunea predominantă

a ionului Ca, a cărui liberare este provocată de K. K produce o excitaţie (*b*) la fe' ca şi Ca (*c*): acţiune inversată.

d) Ca produce acelaşi efect ca şi K.

e) După o nouă doză de strofantină, fenomenul se accentuează.

Experienţa 15 (fig. 14)

În această experienţă, am lucrat cu doze mici de KCl şi de $CaCl_2$:

5 γ KCl: inhibiţie;

5 γ $CaCl_2$: uşoară excitaţie;

După 100 γ strofantină, K devine excitator şi Ca produce o excitaţie mai puternică decît înaintea strofantinei. După 200 γ, fenomenul se accentuează.

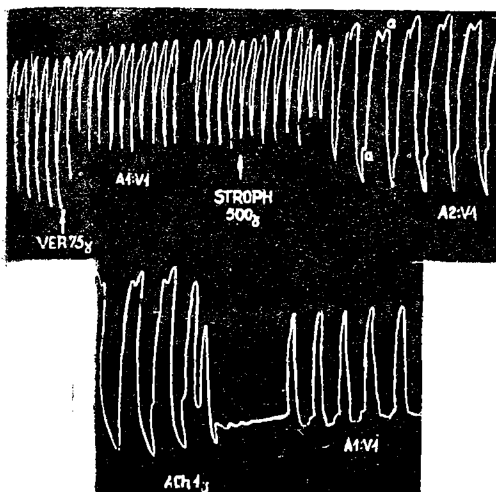


Fig. 15

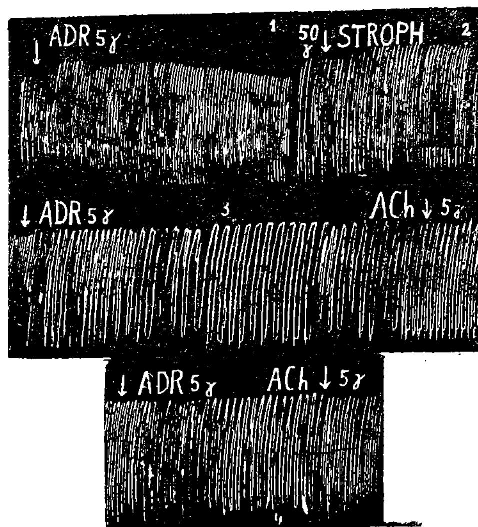


Fig. 16

Dăm mai jos experienţele 16, 17 şi 18. Explicaţia mai detaliată se poate consulta în memoriul publicat de noi în « Studii şi cercetări de fiziologie normală şi patologică » v. I, fasc. 2 *(Antagonism chinină-strofantină şi cafeină-strofantină).*

Experienţa 16

Inimă izolată de broască. Ringer.

Cafeina excită uşor inima, prin acţiunea ei împiedicătoare faţă de K. După strofantină (care exagerează reactivitatea faţă de Ca), cafeina excită organul mult mai mult.

Experienţa 17

Inimă izolată de broască. Ringer.

Cafeina excită uşor inima, micşorînd reactivitatea negativă. După strofantină, care exagerează mai ales reactivitatea pozitivă, cafeina devine mai excitatoare. O inimă stro-

fantinizată, tratată cu chinină, pierde reactivitatea sa pozitivă pentru Ca şi cafeina produce o primă fază de inhibiţie, urmată de o fază de uşoară excitaţie.

Experienţa 18

Inimă izolată de broască. Ringer.

Cafeina excită uşor inima, împiedicînd acţiunea ionului K. După strofantină, care favorizează acţiunea ionului Ca, cafeina excită mai intens. După chinină, care împiedică acţiunea ionului Ca, cafeina nu mai are nici o acţiune excitatoare.

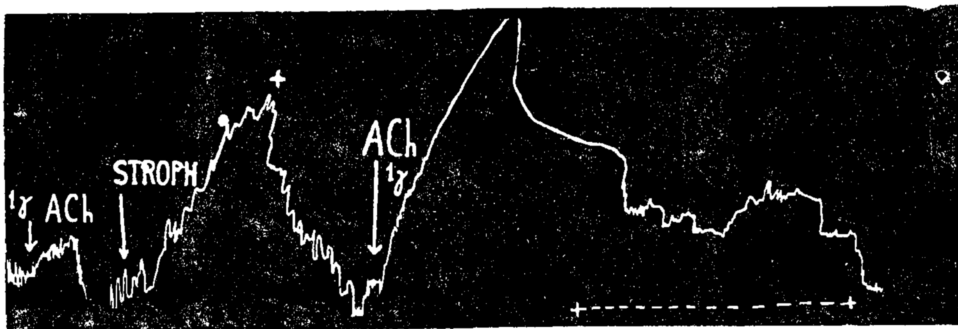


Fig. 17

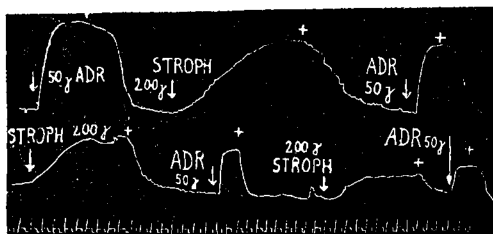


Fig. 18

Experienţa 19 (fig. 15)

Inimă izolată de broască. Ringer.

Am putut obţine cu strofantină, digitală şi hellebrină, semiritm. Cu aceste substanţe, fenomenul se produce mult mai greu decît cu veratrină şi $BaCl_2$. Nu s-a produs, cu alte cuvinte, o alungire suficientă a fazei refractare ventriculare, care să împiedice fiecare a doua contracţie ventriculară de a se produce.

Am obţinut acest fenomen cu veratrină. Tratînd paralel inima, cu o doză de veratrină (75 γ) incapabilă să producă singură semiritmul, strofantina, incapabilă să producă singură fenomenul pe această inimă, îl produce după veratrină. Ach face să dispară semiritmul.

Experienţa 20 (fig. 16)

Adr (5 γ) produce o uşoară excitaţie. Strofantina (50 γ) provoacă o uşoară excitaţie. Adr (5 γ) după strofantină provoacă semiritm, care dispare după Ach. Adr lungeşte perioada

refractară şi această acţiune a Adr este favorizată de strofantină. Cu strofantina singură (în alte experienţe) am obţinut semiritm, care dispare după Ach. Semiritmul se obţine mult mai uşor cu veratrină sau cu veratrină-strofantină (experienţa 19).

Experienţa 21 (fig. 17)

Ileon terminal de cobai (fibră longitudinală). Strofantina excită (favorizînd factorii excitatori Ach şi K). Strofantina favorizează acţiunea Ach (a consulta experienţele similare în publicaţiile noastre anterioare).

Experienţa 22 (fig. 18)

Ileon terminal de cobai (fibră longitudinală). Am arătat că Adr, în dozele obişnuite, excită prin Ach, a cărei liberare este provocată de Adr (RP-mim-Ach este foarte ridicată pe fibra longitudinală a ileonului terminal de cobai). Excitaţia este mult mai puţin intensă după strofantină, deoarece *pe acest exemplar de intestin* (excepţie), strofantina a favorizat mult acţiunea S-mim (inhibitoare) a Adr şi mai puţin acţiunea P-mim (excitatoare) a Ach, a cărei liberare este provocată de Adr.

Experienţa 23 (fig. 19)

Ileon de iepure. Tyrode, 38°.

Înainte de administrarea de strofantină, 10 cg de KCl şi 10 γ Ach provoacă o contracţie. În timpul acţiunii *specifice* a strofantinei, care provoacă modificări ireversibile, factorii vegetativi naturali, ca Ach şi K, nu mai produc nimic. Adr produce un oarecare grad de inhibiţie.

Experienţa 24 (fig. 20)

Muşchi abdominal de broască. Ringer.

a) KCl în doză mare (0,02) provoacă o uşoară contracţie a muşchiului abdominal, care dispare după schimbarea lichidului.

b) Strofantina (0,001) nu provoacă contracţii.

c) După 0,001 strofantină, aceeaşi doză de KCl (0,02) provoacă o contracţie mult mai puternică decît înainte, care scade foarte greu, prin spălarea organului. $CaCl_2$ (0,1) readuce muşchiul la tonusul iniţial.

d) După doza de 0,002 strofantină, aceeaşi doză de KCl provoacă o contracţie mult mai intensă.

3. Helleborus

Am întrebuinţat helborsid Roche (soluţie în fiole).

Experienţa 25 (fig. 21)

Inimă izolată de broască. Ringer.

O mică doză de helborsid (0,1 cm^3 din soluţie) produce o scădere a contractilităţii şi o doză mai mare (0,6 cm^3) provoacă o primă fază de inhibiţie (primele urme care acţionează) şi o a doua fază, de creştere a tonusului.

Helborsidul are o acţiune inversă în doză mică şi în doză mare.

Fig. 19

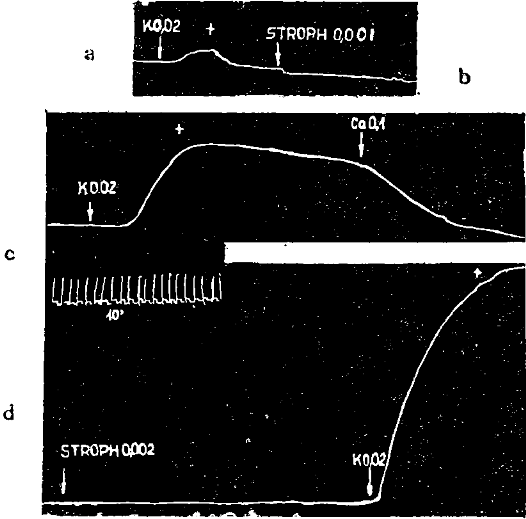


Fig. 20

Experienţa 26 (fig. 22)

Inimă izolată de broască. Ringer.

Ritm cuplat prin extrasistole, provocat de helborsid (acţiune batmotropă predominantă asupra centrilor heterotopi).

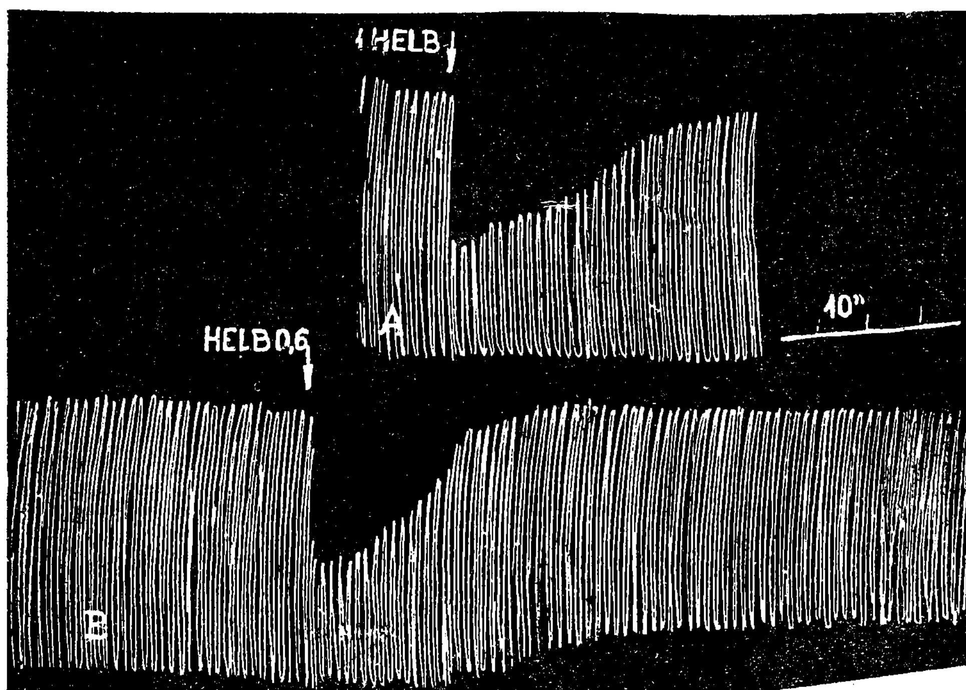


Fig. 21

Experienţa 27 (fig. 23)

Inimă izolată de broască. Ringer.

Helborsidul produce o creştere a tonusului, apoi un bloc auriculo-ventricular, o fază de ritm idio-ventricular.

Adăugarea de 500 γ K în plin ritm idio-ventricular opreşte ventriculul în sistolă (acţiunea inversată a K, produsă de ionul Ca, a cărui intervenţie este provocată de K). Auriculul este dilatat.



Fig. 22

Experienţa 28 (fig. 24)

Inimă izolată de broască. Ringer.

a) 0,5 γ Adr produce o inhibiţie. Această doză este amf P: acţiunea P-mim a Ach, a cărei liberare este provocată de Adr, predomină asupra acţiunii S-mim a Adr.

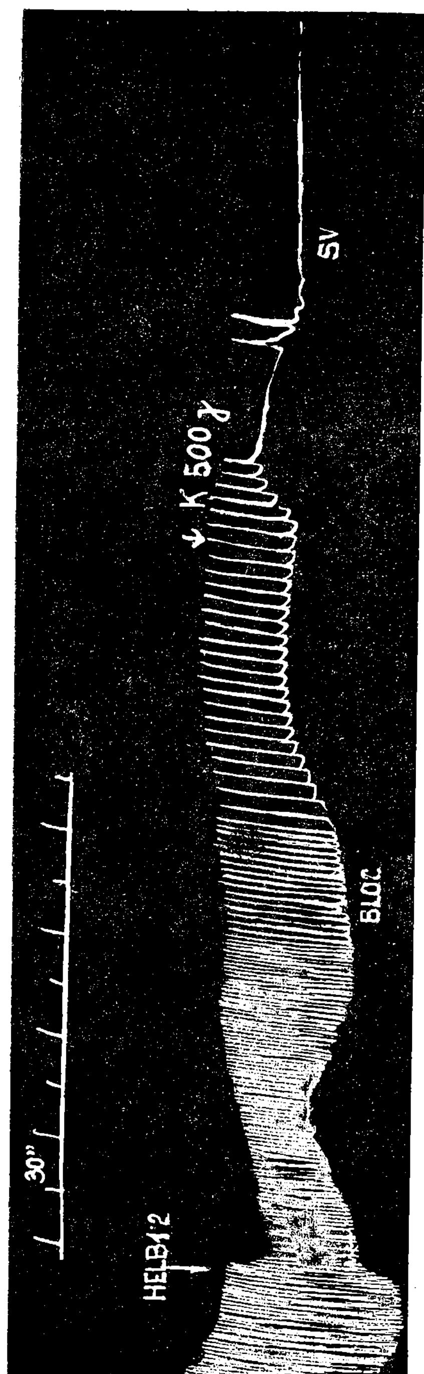


Fig. 23

b) Helb. produce o primă fază de inhibiţie, urmată de o fază de exagerare.

c) şi *d)* Adr, adăugată pe urmă, produce o primă fază de inhibiţie, urmată de o fază de excitaţie, pe cînd înaintea helborsidului nu se producea decît o fază de inhibiţie. După scurtă vreme, Adr produce o fază de inhibiţie mai intensă decît înaintea helb. Interpretăm această experienţă în felul următor.

— Într-o primă fază scurtă, helb. a exagerat mai mult RS-mim faţă de Adr decît RP-mim faţă de Ach şi doza de 0,5 γ Adr devine din amf P (cum era la *a*) amf S (*c*). Într-o a doua fază, helborsidul a exagerat mai mult reacţia parasimpatomimetică Ach decît RS-mim-Sy şi acţiunea P-mim a Ach, a cărei liberare este provocată de Adr, a predominat mai mult decît înaintea helborsidului asupra acţiunii S-mim a Adr.

e) Adăugăm încă 1 : 10 helb. (care se adiţionează la prima doză). Se produce blocajul inimii, care dispare după atropină.

f) După atropină, Ach nu mai inhibă.

Rezumat

1. Acţiune inotropă negativă a primei doze de helborsid.

2. Acţiune favorizantă a helb., cînd faţă de Adr, cînd faţă de Ach.

3. Acţiune dromotropă negativă a helb.

Experienţa 29 (fig. 25)

Inimă izolată de broască. Ringer.

a) KCl şi Ach produc inhibiţie.

b) Helborsid.

c) După helborsid, Ach şi KCl produc o inhibiţie mult mai intensă.

d) După helborsid, $CaCl_2$ are o acţiune inversă şi devine inhibitor pentru inimă: helborsidul favorizează în această experienţă mai mult acţiunea K decît pe aceea a $CaCl_2$ şi acţiunea inhibitoare a $CaCl_2$ este datorită ionului KCl, a cărui intervenţie este provocată de $CaCl_2$.

e) Adăugăm o nouă doză de helborsid, care se adiţionează la doza precedentă.

f) După această nouă doză, Ach provoacă o inhibiţie şi mai intensă decît după prima doză.

Această experienţă dovedeşte că, în această doză, helborsidul favorizează mai mult ionul KCl decît ionul $CaCl_2$ şi mai mult Ach decît Sy şi că acţiunea inhibitoare a helborsidului este datorită acţiunii favorizante a medicamentului asupra mediatorilor chimici şi ionilor, predominînd asupra acţiunii factorilor inhibitori.

Experienţa 30

Inimă izolată de broască. Ringer.

Doza de 10 γ Adr nu are nici o acţiune. Helborsidul ridică tonusul. După helborsid, Adr ridică tonusul. Această experienţă dovedeşte că helborsidul, în această doză şi pe această inimă, favorizează mai mult acţiunea Adr decît pe aceea a Ach (a cărei liberare este provocată de Adr).

Experienţa 31 (fig. 26)

Inimă izolată de broască. Ringer.

a), b) şi *c)* 0,1 γ Ach produce o excitaţie (acţiune amf S). 1 γ Ach produce o primă fază de inhibiţie, urmată de o excitaţie. 5 γ Ach produc o inhibiţie puternică. Iată explicaţia: efectele Ach sînt amfomimetice; dozele mici sînt amfomimetice cu predominanţă S (amf S) şi excită inima, dozele mari sînt amfomimetice cu predominanţă P (amf P) şi inhibă acest organ. Doza intermediară produce un efect difazic. Efectele excitatoare provocate de Ach sînt datorite Sy, a cărei liberare este provocată de Ach.

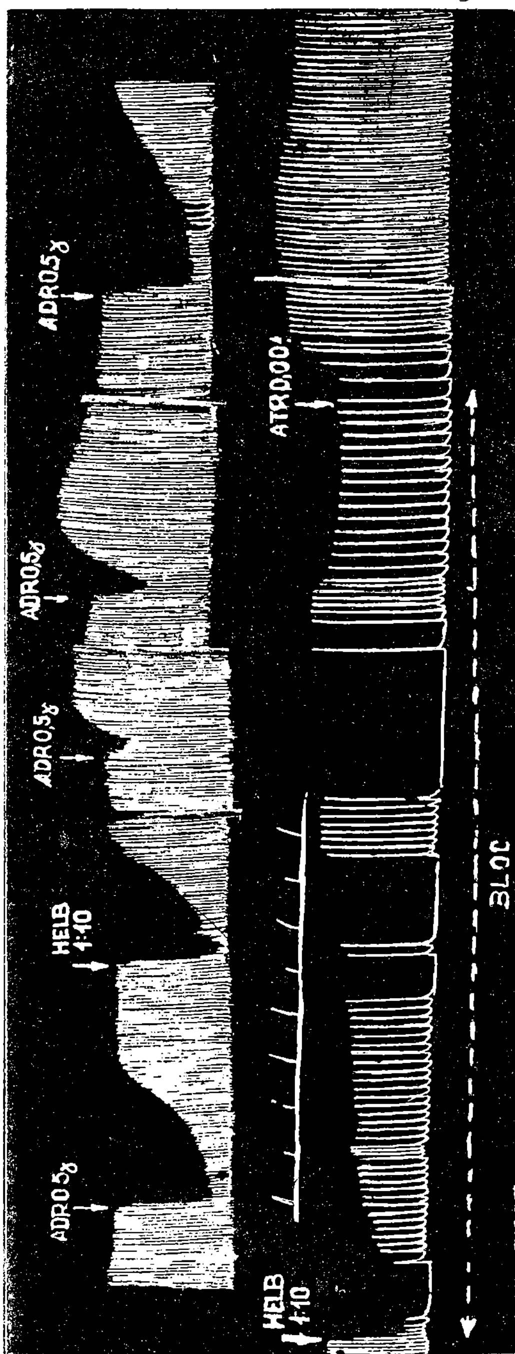


Fig. 24

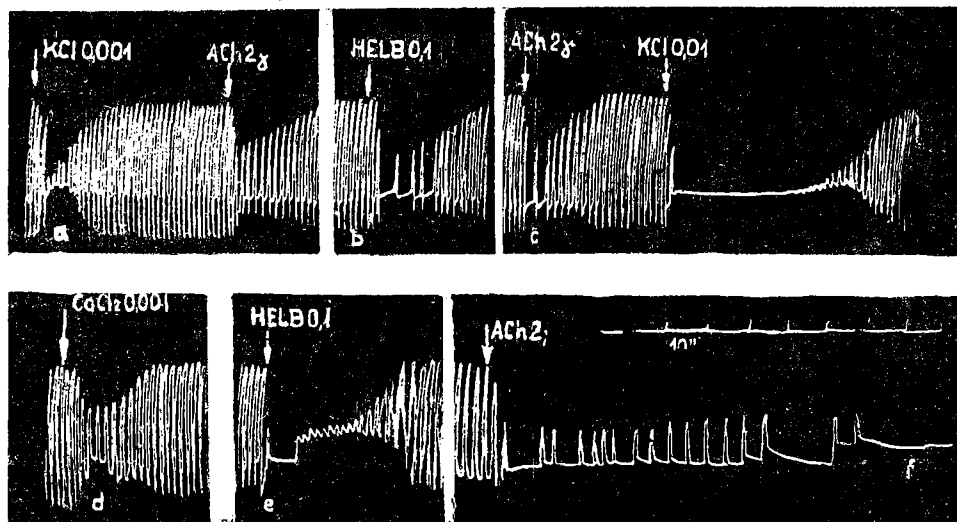

KCl 0,001
ACh 2γ
a
HELB 0,1
b
ACh 2γ
KCl 0,01
c
CoCl2 0,001
d
HELB 0,1
e
ACh 2γ
10"
f

Fig. 25

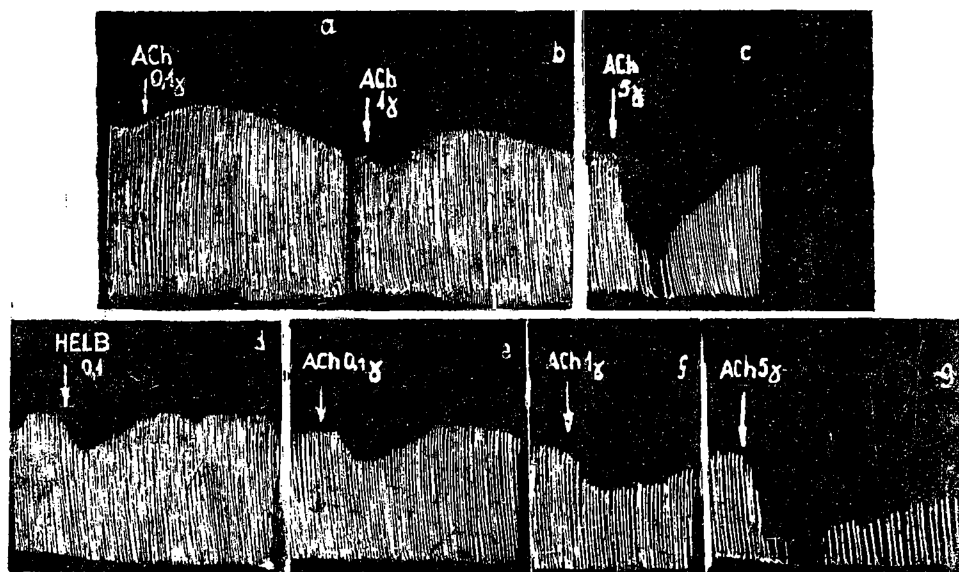

a
ACh
0,1γ
b
ACh
4γ
ACh
5γ
c
HELB
0,1
d
ACh 0,1γ
e
ACh 1γ
f
ACh 5γ
g

Fig. 26

d), e) f) şi *g)* Helborsidul în această doză (0,1) măreşte mai mult reactivitatea faţă de Ach şi produce o inhibiţie (*d*). După helborsid, dozele de 0,1 γ şi 1 γ Ach, care erau amf S (excitatoare) înaintea acestui medicament, devin amf P (inhibitoare), deoarece reactivitatea faţă de Ach este ridicată prin helborsid şi acţiunea P-mim directă a Ach predomină asupra acţiunii S-mim a Sy, a cărei liberare este provocată de Ach.

Doza de 5 γ Ach provoacă după helborsid o inhibiţie mult mai intensă decît înaintea acestui medicament, de asemenea datorită unei ridicări a RP-mim faţă de Ach (*g*).

Experienţa 32 (fig. 27)

Inimă izolată de broască. Ringer.

a) $CaCl_2$ produce o excitaţie şi KCl o inhibiţie.

b) Helborsidul ridică tonusul organului. După helborsid, acţiunea excitantă a $CaCl_2$ este exagerată şi provoacă oprirea sistolică a inimii.

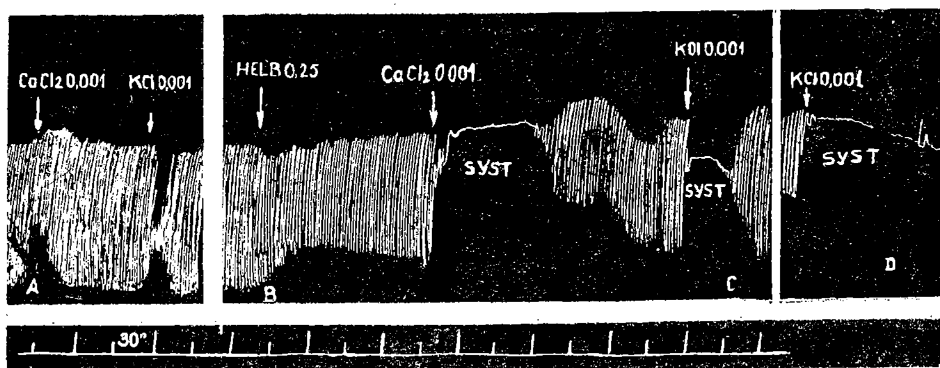


Fig. 27

c) şi *d)* După helborsid, KCl are o acţiune inversă şi provoacă oprirea sistolică a inimii, la fel ca şi $CaCl_2$.

În realitate, atît în experienţa cu $CaCl_2$ cît şi în aceea cu KCl, ionul Ca este acela care provoacă oprirea sistolică a organului.

În doză de 0,25 helborsidul favorizează mai mult acţiunea ionului Ca decît a ionului K şi acţiunea inversă a KCl este datorită ionului Ca, a cărui intervenţie este provocată de KCl.

Experienţa 33 (fig. 28)

Inimă izolată de broască. Ringer.

a) şi *b)* Ca excită uşor inima, K o inhibă.

c) După helborsid, care măreşte mai ales reactivitatea faţă de Ca, aceeaşi doză de $CaCl_2$ produce o excitaţie mult mai intensă decît înainte.

d) După helborsid, acţiunea K este inversată (prin ionul Ca, a cărui intervenţie este provocată de K), datorită faptului că helborsidul exagerează mai ales reactivitatea faţă de Ca.

e) Ca excită. În plină acţiune a Ca, adăugînd KCl, se produce din nou o excitaţie

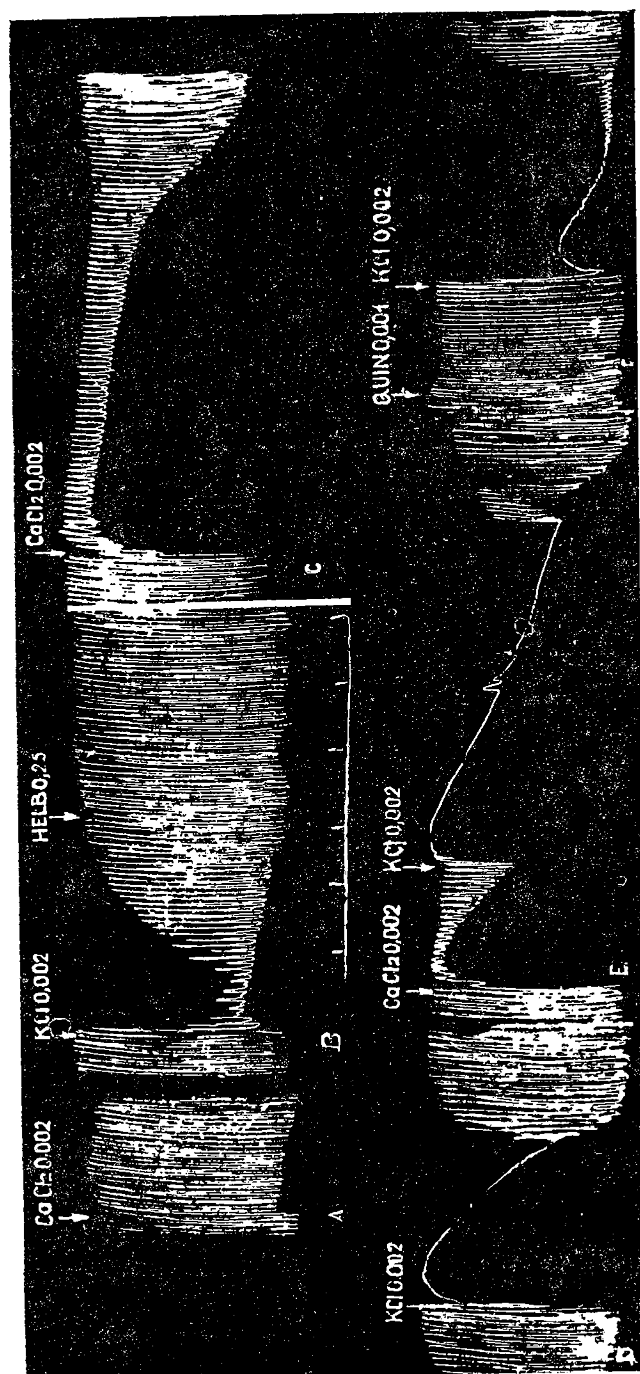

CaCl2 0,002
KCl 0,002
HELBO,25
CaCl2 0,002
A
B
C
KCl 0,002
CaCl2 0,002
KCl 0,002
E
QUIN 0,001
KCl 0,002

Fig. 28

f) După chinină, care suprimă reactivitatea faţă de Ca, K devine din nou inhibitor: reactivitatea negativă faţă de K este singura care persistă şi ionul K produce un efect exclusiv P-mim (inhibitor).

Experienţa 34

Inimă izolată de broască. Ringer.

a) După helborsid, care măreşte reactivitatea organului faţă de ionul Ca, ionul K provoacă o excitaţie, la fel ca şi ionul Ca. Excitaţia produsă de ionul K se datoreşte ionului Ca, a cărui intervenţie este provocată de K.

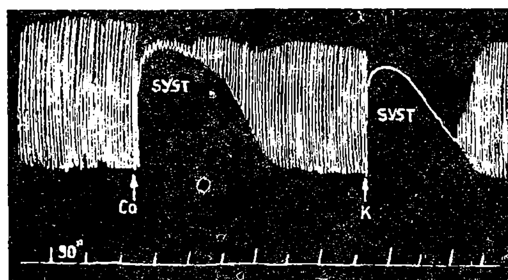


Fig. 29

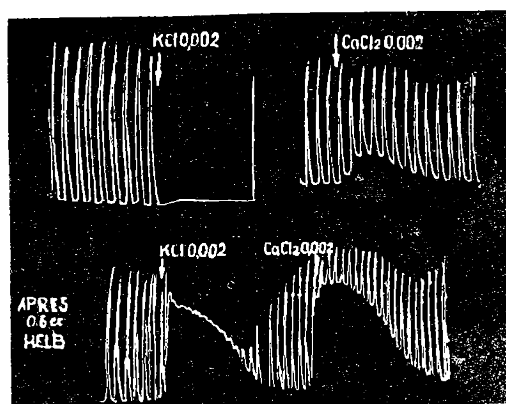


Fig. 30

b) Într-adevăr, dacă tratăm în prealabil organul cu chinină, care suprimînd reactivitatea pentru ionul Ca, împiedică acţiunea acestui ion, ionul Ca devine inhibitor (prin acţiunea P-mim a ionului K, a cărui intervenţie este provocată de Ca), ca şi ionul K, prin acţiunea sa proprie P-mim.

c) După trei ore, efectele chininei au dispărut, dar efectele helborsidului (ca ale oricărui medicament digitalic) persistă; reactivitatea pentru ionul Ca rămîne mărită. Ionul K, la fel ca şi ionul Ca, provoacă o excitaţie (a se vedea explicaţia pentru experienţa a).

d) După un nou tratament cu chinină, K şi Ca devin inhibitori.

Experienţa 35 (fig. 29)

Inimă izolată de broască, tratată în prealabil cu helborsid. După helborsid, atît Ca, cît şi K opresc inima în sistolă.

Experienţa 36 (fig. 30)

Inimă izolată de broască. Ringer.

a) şi *b)* KCl produce o inhibiţie şi $CaCl_2$ o excitaţie. După o doză de 0,6 cm^3 helb., Ca produce o excitaţie mult mai intensă şi K îşi inversează acţiunea, care din inhibitoare

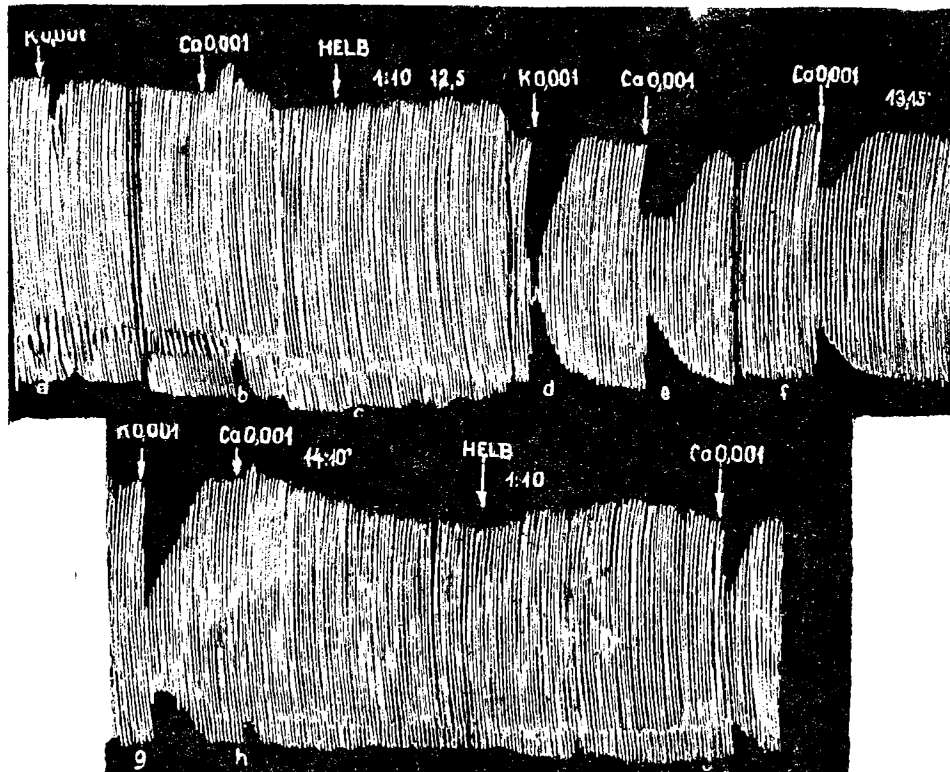


Fig. 31

devine excitatoare. K şi Ca au aceeaşi acţiune după helb.: acţiunea excitatoare a K se datoreşte ionului Ca, a cărui intervenţie este declanşată prin K. Helb. măreşte reactivitatea inimii (mai mult pentru Ca) şi acţiunea S-mim a Ca, a cărui intervenţie este provocată de K, predomină asupra acţiunii P-mim proprii a K.

Experienţa 37 (fig. 31)

Inimă izolată de broască. Ringer.

a) şi *b)* Înainte de helb. 0,001 K produce o uşoară inhibiţie şi 0,001 Ca, o excitaţie.

c) Adăugăm helb., care nu produce nici un efect vizibil.

d) şi *e)* După helb., acţiunea inhibitoare a K se intensifică şi acţiunea Ca se inversează: din excitator, el devine inhibitor.

f) Această acţiune a helb. este de lungă durată.

g) şi *h)* Ea începe să dispară două ore după helb.; acţiunea inhibitoare a K este mai puţin exagerată decît înainte şi Ca începe să devină excitator.

i) şi *j)* O nouă doză de helb. inversează însă din nou acţiunea Ca.

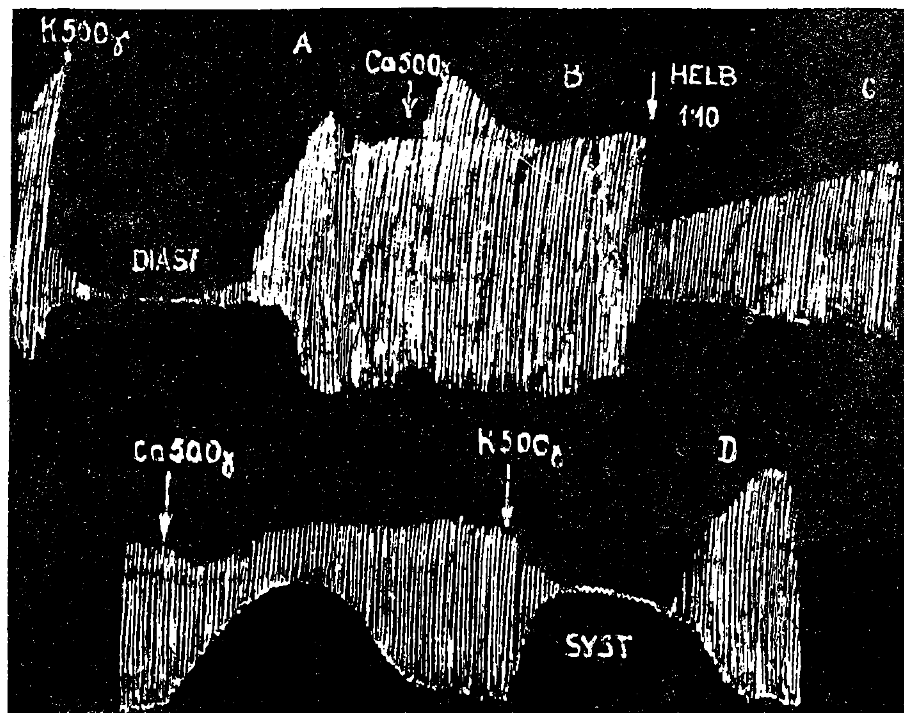


Fig. 32

Rezumat

În această doză, helb. favorizează pe inima de broască mai mult acţiunea K decît pe aceea a Ca: acţiunea inhibitoare a K creşte şi acţiunea excitatoare a Ca devine inhibitoare.

Această inversare a Ca se explică în felul următor:

Helb. exagerînd mai mult RP-mim-K decît RS-mim-Ca, acţiunea P-mim a K, a cărui intervenţie este provocată de Ca, predomină asupra acţiunii S-mim a Ca.

Experienţa 38

Inimă izolată de broască. Ringer.

Înainte de helb., K este inhibitor şi Ca excitator. După helb., acţiunea inhibitoare a K creşte şi acţiunea excitatoare a Ca se inversează şi devine inhibitoare. Fenomenul apare numai după un anumit timp şi este de lungă durată. În această experienţă, helborsidul a mărit mai mult reactivitatea faţă de ionul K decît faţă de ionul Ca.

Experienţa 39 (fig. 32)

Inimă izolată de broască. Ringer.

Helborsidul exagerează acţiunea Ca şi inversează pe aceea a K (care din inhibitor, devine excitator).

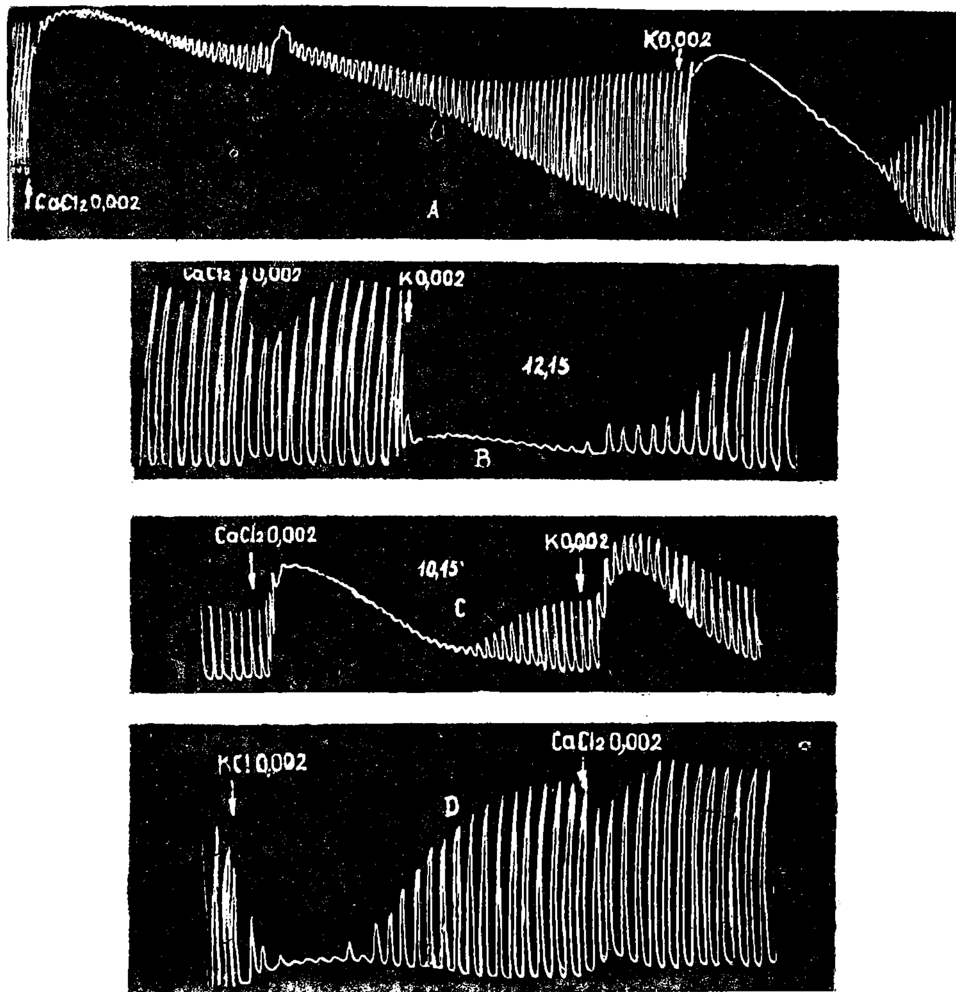


Fig. 33

Este de remarcat că, comparînd influenţa helborsidului asupra acţiunii ionilor şi mediatorilor chimici, acest medicament, întrebuinţat în aceeaşi doză, favorizează la unele inimi mai mult factorii excitatori decît pe cei inhibitori şi la altele, mai mult factorii inhibitori decît pe cei excitatori, fenomen care se explică prin enorma variabilitate a raportului interreacţional (RIR) la mai multe exemplare de broaşte, chiar dacă sînt din acelaşi lot.

Experienţa 40 (fig. 33)

Inimă izolată de broască. Ringer.

Inima a fost tratată în prealabil cu helborsid. Ca şi K, sînt ambii excitatori (graficul A). După chinină (care împiedică acţiunea ionului Ca), atît Ca cît şi K devin inhibitoare. $CaCl_2$ devine inhibitor prin ionul K, a cărui intervenţie este provocată de Ca (graficul B). După ce a trecut acţiunea chininei şi înainte de a dispare acţiunea helborsidului, Ca şi K redevin excitatori (graficul C). După o nouă doză de chinină, Ca şi K devin inhibitori (graficul D).

C. REZULTATE GENERALE. CONCLUZII

1. SUBSTANŢE CONSIDERATE DE DIFERIŢI AUTORI CA MEDICAMENTE DIGITALICE

Am dat în aceste capitole diferitele definiţii propuse de diverşi autori pentru medicamentele digitalice: definiţia lui W. Straub, Edgar Zunz, Charles Sannié şi Marcel Frèrejacques.

W. Straub defineşte medicamentele digitalice ca: « ... *substanţe organice neazotate, de constituţie necunoscută, care omoară animalele vertebrate prin intoxicaţia inimii* ». Towald Sollmann, în tratatul său de farmacodinamie, începe capitolul medicamentelor digitalice cu aceste cuvinte: « *Digitalis, Strofantina, Scilla, Apocynum, Barium* şi multe alte medicamente măresc tonusul, excitabilitatea, contractilitatea şi faza refractară a muşchiului cardiac, stimulează centrul vagului şi micşorează conductibilitatea în fasciculul lui His ».

Edgar Zunz, în tratatul său de farmacodinamie, denumeşte « tonicardiace » sau « cardiotonice », medicamentele care măresc tonusul miocardului şi aduc la normal activitatea fibrelor miocardice bolnave.

În lucrarea lui Charles Sannié şi Marcel Frèrejacques, asupra « glucosizilor cardiotonici », aceste medicamente sînt definite ca: « ... heterosizi (glucosizi) naturali, care au asupra inimii o acţiune specifică: mărirea contracţiilor muşchiului cardiac şi regularizarea inimii ».

În celelalte tratate de farmacodinamie, autorii evită să dea o definiţie.

Nici una dintre aceste definiţii nu poate fi admisă. Medicamentele cu acţiune digitalică au fost grupate după cercetări făcute cu metodele întrebuinţate în farmacodinamie, care nu ne permit să stabilim decît fapte, fără a explica de loc mecanismul de producere a fenomenelor. Noi am relevat pentru prima dată acţiunea nespecifică şi acţiunea specifică a medicamentelor, şi între altele, a medicamentelor digitalice. Am demonstrat că efectele terapeutice ale medicamentelor digitalice sînt datorite acţiunii lor nespecifice, adică influenţei pe care aceste medicamente o exercită asupra acţiunii factorilor naturali: mediatori chimici, ioni, fermenţi, hormoni, vitamine etc.

Cercetările curente de farmacodinamie au dat naştere la rezultate contradictorii de la un autor la altul, fapt ce i-a determinat pe autori să plaseze în grupul medicamentelor digitalice, medicamente care nu au nimic din caracteristicile acestor medicamente.

Numeroşi autori au făcut greşeala să claseze în rîndul medicamentelor digitalice orice substanţă care poate opri inima de broască în sistolă, argument care este absolut greşit. În realitate, ar fi imposibil să ştim care sînt medicamentele care pot intra în grupul digitalic, fără a cunoaşte mecanismul lor de acţiune. Or, acest mecanism nu poate fi cunoscut decît studiind influenţa medicamentelor asupra acţiunii factorilor vegetativi naturali, adică acţiunea lor nespecifică, lucru ce nu a fost făcut de farmacodinamie şi care a fost început odată cu cercetările de farmacodinamie nespecifică.

Am expus definiţia dată de D. Danielopolu în publicaţiile anterioare, care este bazată pe cercetările făcute în 1943 şi anii următori. Cercetările făcute ulterior şi care sînt expuse în acest volum, au confirmat această definiţie.

Am enumerat substanţele pe care ceilalţi autori le consideră ca avînd o acţiune digitalică.

W. Straub consideră ca medicamente cu acţiune digitalică: *Digitalis, Antiaris, Strophantus, Apocynum, Adonis, Convallaria, Coronilla, Helleborus, Nerium, Periploca, Scilla, Thevetia, Cactus, Adehium, Acocanthera, Rabelaisia* şi substanţe de origine animală, ca cele conţinute în pielea batracienelor. W. Straub consideră, în afară de acestea, ca substanţe cu acţiune digitalică sau parţial digitalică, acidul glicoxilic, violetul de metil, eritrofleina, sparteina, sărurile de bariu şi, în oarecare măsură, sărurile de calciu.

A. R. Cushny, în tratatul său de farmacodinamie, consideră ca medicamente digitalice: *Digitalis, Strophantus, Scilla, Helleborus, Convallaria, Adonis, Antiaris, Nerium, Acocanthera, Eritrofleum, Thevetia, Cheirantus, Coronilla.*

Towald Sollmann spune în tratatul său de farmacodinamie: ... un număr considerabil de medicamente care conţin glucosizi cu acţiune digitalică sînt utilizaţi în practică, ca *Digitalis, Strophantus, Scilla, Apocynum.* Au importanţă practică mai mică: *Helleborus, Adonis, Convallaria, Thevetia, Oleander, Cheirantus, Uzaria, Antiaris toxicaria.* Multe otrăvuri cu care africanii îşi otrăvesc săgeţile, conţin glucosizi «digitaloizi»: *Strophantus, Ouabain, Antiaris, Acocanthera* etc.».

Principiile toxice conţinute în pielea şi sîngele batracienelor — bufotoxin, bufagin, bufotalein — ca acţiune sînt apropiate de glucosizii digitalici. Şi eritrofleina poate intra în această grupă. Alte substanţe ca veratrina, cafeina, curina, epinefrina, amintesc acţiunea digitalică, dar nu sînt tipice. Sărurile

de bariu şi calciu, hidraţii alcalini şi soluţiile saline, au o acţiune cardiacă asemănătoare cu a digitalei, asemănare care este numai superficială.

E. Zunz plasează în grupul digitalic, următoarele substanţe: heterosizii digitalei, strofantosidele, *Scilla, Acocanthera, Apocynum, Nerium, Adonis, Helleborus, Convallaria, Evonymus, Periploca, Coronilla, Eritrofleum.*

Charles Sannié şi Marcel Frèrejacques nu studiază decît glucosizii digitalici provenind din: *Strophantus, Digitalis, Apocynum, Periploca, Nerium, Thevetia, Gonphocarpus, Cercera, Convallaria, Helleborus, Antiaris, Adenium, Calotropis, Scilla, Tanghinia.*

Considerînd definiţiile date medicamentelor din « grupul digitalic » şi substanţele plasate în acest grup, ne dăm seama de confuzia ce domneşte în această problemă.

Toate aceste definiţii sînt lipsite de orice criteriu fiziologic.

Cercetările făcute de noi pînă în prezent asupra unei serii din aceste substanţe, ne-au determinat să considerăm ca medicamente digitalice numai glucosizii din *Digitalis, Strophantus* şi *Helleborus. Convallaria, Adonis, Periploca,* violetul de metil, cristal-violetul, veratrina, sărurile de bariu, nu pot fi considerate ca avînd acţiune digitalică. Nu ne îndoim că, în afară de *Digitalis, Strophantus* şi *Helleborus,* şi alte substanţe pe care nu le-am examinat încă pot intra în grupul medicamentelor digitalice, însă dintre substanţele pe care le-am studiat pînă în prezent, numai *Digitalis, Strophantus* şi *Helleborus* corespund definiţiei date de noi.

Definiţiile de pînă acum nu au nici o bază ştiinţifică. Ar fi foarte greu să delimităm exact grupul digitalic după definiţiile în care se ia drept criteriu acţiunea toxică asupra inimii, creşterea tonusului cardiac, sau faptul că o substanţă aduce la normal activitatea fibrelor miocardice bolnave (ceea ce de altfel nu se produce niciodată), sau faptul că o substanţă măreşte forţa contractilă a inimii şi regularizează acest organ. Tot astfel, nu se poate admite nici o apropiere între veratrină, cafeină, epinefrină, sărurile de bariu şi calciu şi între medicamentele digitalice.

Un fapt foarte curios este că ceea ce interesează pe autori din punct de vedere terapeutic, este acţiunea acestor medicamente asupra aparatului circulator, ca şi cum ele ar avea o acţiune electivă pentru acest aparat, singura utilizabilă în terapie. Cercetările de farmacodinamie nespecifică au stabilit că medicamentele digitalice nu sînt « medicamente cardiace », ci « medicamente generale », care acţionează pe toate celulele efectoare ale organelor terminale, pe glandele endocrine şi pe centrii nervoşi. Ele mai arată că cele trei acţiuni (pe sistemul nervos, pe sistemul endocrin şi pe sistemul efector al organelor terminale) sînt independente şi că, în tratamentul digitalic, trebuie să ţinem seamă de această interdependenţă.

2. DEFINIŢIA MEDICAMENTELOR DIGITALICE (Danielopolu)

Am descris două acţiuni ale medicamentelor digitalice: o *acţiune nespecifică*, care se exercită influenţînd acţiunea factorilor vegetativi naturali (Ach, Sy, ioni, colinesterază, factori adrenoxidanţi, hormoni, vitamine) şi o *acţiune proprie sau specifică*. Iată definiţia la care a ajuns D. Danielopolu în urma cercetărilor sale:

Medicamentele digitalice sînt substanţe care formează cu protoplasma tuturor celulelor organismului un complex durabil (complex digitalo-protoplasmatic), care prin acţiunea lor nespecifică măresc toate formele de reactivitate a tuturor celulelor organismului (celula efectoare a organelor terminale, glande endocrine, celule nervoase). În doză terapeutică, ele măresc pe organul terminal mai mult reactivităţile pozitive decît reactivităţile negative, cu excepţia ţesutului embrionar al inimii, pe care cresc mai mult reactivităţile negative. Medicamentele digitalice favorizează în acest fel (predominînd într-un sens sau altul), acţiunea factorilor naturali, care întreţin funcţiunile acestor celule. În doză mică (subterapeutică), medicamentele digitalice măresc mai mult reactivităţile negative decît pe cele pozitive, cu excepţia ţesutului embrionar al inimii, pe care cresc în special reactivităţile pozitive.

În afară de acţiunea lor asupra reactivităţilor miocardului, medicamentele digitalice favorizează şi acţiunea Ach şi a Sy, inactivînd colinesteraza (acţiune antiacetilcolinolitică) şi factorii adrenoxidanţi (acţiune antiadrenoxidantă); pe celula endocrină şi pe celula nervoasă, care nu au decît reactivităţi pozitive, medicamentele digitalice măresc această reactivitate şi fac celula mai sensibilă la acţiunea Ach şi a ionului K. Se adaugă acţiunea antiacetilcolinolitică, care favorizează acţiunea Ach.

În doză foarte mare, apare evidentă acţiunea specifică, caracterizată prin fenomene ireversibile (oprirea inimii de broască în sistolă, tahiaritmie finală la mamifere, contractură ireversibilă pe intestin sau uter etc)., stare în care organul nu mai răspunde nici la mediatori chimici, nici la ioni şi nici la excitaţiile nervoase sau locale.

Medicamentele digitalice măresc de asemenea reactivitatea celulei nervoase şi endocrine, favorizînd acţiunea stimulenţilor lor naturali (Ach şi K).

Iată detaliile acestei definiţii:

a) Medicamentele digitalice formează un complex durabil cu protoplasma tuturor celulelor, care le permite o acţiune de lungă durată (indispensabilă în tratamentul insuficienţei cardiace).

b) Prin acţiunea lor nespecifică, *dozele terapeutice* măresc mai mult reactivitatea pozitivă (R +) decît reactivitatea negativă (R—) pe toate celulele

organismului, cu excepţia ţesutului embrionar al inimii, pe care măresc mai mult *R*— decît *R*+. Rezultă că:

— pe miocardul adult (organ Sy + Ach—), de care depinde excitabilitatea, contractilitatea şi tonicitatea, medicamentele digitalice măresc mai mult R+ decît R—, favorizînd factorii excitatori (Sy şi Ca) şi producînd un efect batmotonoinotrop pozitiv;

— pe miocardul embrionar (organ Sy + Ach —), de care depind automaticitatea şi conductibilitatea, medicamentele digitalice măresc mai mult R — decît R +, favorizînd mai mult factorii inhibitori (Ach şi K) decît factorii excitatori (Sy şi Ca) şi producînd un efect cronodromotrop negativ;

— medicamentele digitalice, în doză mare, măresc faza refractară şi pot provoca semiritmul. Însă apariţia acestui fenomen cu medicamente digitalice este foarte rară. El apare constant cu veratrină, care măreşte faza refractară, ca şi medicamentele digitalice;

— pe vasele circulaţiei generale (organe Sy + Ach —), medicamentele digitalice măresc mai mult reactivitatea pozitivă (R +) decît reactivitatea negativă (R—), favorizînd mai mult acţiunea Sy decît a Ach. Pe coronare (organe Ach + Sy—), ele măresc mai mult reactivitatea pozitivă (R+) decît reactivitatea negativă (R —) şi favorizează mai mult acţiunea Ach decît a Sy. Pe alte organe Ach + Sy — (bronhii, tub digestiv, uter, căi urinare), ele măresc mai mult R + decît R — şi favorizează mai mult acţiunea factorilor excitatori (Ach şi K) decît a factorilor inhibitori (Sy şi Ca). Pe celula nervoasă şi pe celula endocrină, care nu au decît o singură formă de reactivitate (R +), ele măresc reactivitatea pozitivă (R+) şi favorizează acţiunea factorilor stimulanţi, care sînt în special Ach şi ionul K.

Sîntem pe cale de a studia acţiunea medicamentelor digitalice pe membrana nictitantă, organ terminal care nu are decît o singură reactivitate (R—), pe muşchiul efector al penisului, pe musculatura splinei şi pe alte organe terminale, ca ţesutul hematopoietic şi ţesutul reticulo-endotelial.

c) Prin acţiunea lor nespecifică, medicamentele digitalice în doză mică (subterapeutică) au o acţiune inversă dozei terapeutice, de unde rezultă pe inimă o acţiune cronodromotropă pozitivă şi batmotonoinotropă negativă şi pe vasele circulaţiei generale, vasodilataţie.

d) În doză mare, prin acţiunea lor specifică, medicamentele digitalice provoacă alterări ireversibile ale celulei, care îi iau orice capacitate de reacţie la mediatori chimici, ioni, excitaţia nervoasă sau locală.

e) Medicamentele digitalice stimulează adrenalinosecreţia şi funcţiunile celulelor nervoase.

Cele două mari «secrete» ale acţiunii terapeutice a digitalei sînt:

1. Acţiune inversă pe fibra adultă, de care depind excitabilitatea, tonicitatea şi contractilitatea şi pe fibra embrionară a inimii, de care depind automaticitatea şi excitabilitatea, ceea ce are ca efect o acţiune cronodromotropă negativă (care alungeşte diastola şi ameliorează insuficienţa diastolică a miocardului) şi batmotonoinotropă pozitivă (care măreşte forţa contractilă a inimii). Or, ceea ce urmărim noi în terapeutică, este obţinerea unui raport armonios între alungirea diastolei şi întărirea sistolei, efecte produse numai de medicamentele digitalice.

2. Formarea «complexului digitalo-protoplasmatic», care permite o acţiune durabilă a medicamentelor digitalice, de care avem mare nevoie pentru a obţine efectele dorite. Numai medicamentele digitalice îndeplinesc aceste condiţii.

Fenomenul de acumulare se bazează pe producerea acestui complex, care este mai durabil cu digitală decît cu *Helleborus* şi mult mai durabil cu acest din urmă medicament , decît cu strofantină.

Această definiţie se adresează pentru moment numai medicamentelor pe care le-am studiat pînă în prezent. Nu considerăm medicamente digitalice decît digitala, strofantinele şi *Helleborus*. Este sigur însă că în această grupă intră şi alte medicamente pe care nu le-am studiat pînă în prezent.

În orice caz, *Convallaria*, *Adonis*, *Periploca*, violetul de metil, cristalvioletul, sărurile de bariu şi veratrina, care sînt considerate de ceilalţi autori ca medicamente digitalice, nu merită acest nume, deoarece nu corespund definiţiei de mai sus. Ele trebuie scoase din terapeutica cardiacă.

3. DETALII ASUPRA ACŢIUNII MEDICAMENTELOR DIGITALICE

1° *Regula dozelor mici şi a dozelor mari şi regula raportului interreacţional din legea predominanţelor aplicate la medicamentele digitalice*

Legea predominanţelor este una din cele *trei legi fundamentale* care reglează funcţiunile organismului: legea amfomecanismului, legea predominanţelor şi legea mecanismului circular. După aceste legi, funcţiunile organismului sînt echilibrate de forţe antagoniste care se stimulează reciproc (legea amfomecanismului), una din forţe predomină asupra celeilalte (legea predominanţelor), fenomene ce se produc în permanenţă, printr-un mecanism circular (legea mecanismului circular).

În legea predominanţelor, am stabilit două reguli: regula dozelor mici şi a dozelor mari şi regula raportului interreacţional.

Trimitem la memoriile precedente, pentru detaliile cercetărilor care ne-au condus la stabilirea acestor reguli şi nu le discutăm aici decît din punctul de vedere al acţiunii medicamentelor digitalice.

1) Regula dozelor mici şi a dozelor mari aplicată la acţiunea medicamentelor digitalice

Am spus mai sus că dozele mici de digitală (subterapeutice) au o acţiune nespecifică inversă celei a dozelor terapeutice. Dozele terapeutice exagerează mai mult reactivitatea pozitivă (R+) decît reactivitatea negativă (R —) şi favorizează mai mult acţiunea factorilor excitatori (Sy şi Ca), decît a factorilor inhibitori (Ach şi K) pe miocardul adult, iar pe miocardul embrionar, exagerează mai mult R— decît R +, favorizînd mai mult acţiunea factorilor inhibitori (Ach şi K) decît a factorilor excitatori (Sy şi Ca). Deoarece automaticitatea şi conductibilitatea depind de sistemul embrionar al inimii, în timp ce excitabilitatea, tonicitatea şi contractilitatea depind de fibra adultă, rezultă că *dozele terapeutice* dau (ca acţiune nespecifică) un efect cronodromotrop negativ şi batmotonoinotrop pozitiv.

Cu dozele mici (doze subterapeutice) se întîmplă exact invers. Ele exagerează mai mult R — decît R + şi favorizează mai mult acţiunea factorilor inhibitori (Ach şi K) decît a factorilor excitatori (Sy şi Ca) pe miocardul adult; exagerează mai mult R + decît R — şi favorizează mai mult acţiunea factorilor excitatori (Sy şi Ca) decît a factorilor inhibitori (Ach şi K) pe miocardul embrionar. Rezultă că dozele subterapeutice sînt cronodromotrope pozitive şi batmotonoinotrope negative.

Pe organele Ach + Sy —, se observă aceleaşi fenomene. Pe celula nervoasă şi celula endocrină, care nu au decît o singură reactivitate (R +), nu există acţiune inversă a dozelor mici şi a dozelor mari. Aceasta nu se produce decît pe organele terminale, supuse acţiunii a doi factori antagonişti. Pentru celula nervoasă şi celula endocrină, medicamentele digitalice sînt numai stimulante, şi aceasta cu atît mai mult, cu cît se întrebuinţează o doză mai mare.

2) Regula raportului interreacţional (RIR)

Am descris sub numele de raport interreacţional, raportul între reactivităţile pozitive (R +) şi reactivităţile negative (R —). Pentru miocard, R + sînt reactivităţile simpatomimetice faţă de simpatină şi de ionul Ca (RS-mim-Sy şi RS-mim-Ca) şi R — sînt reactivităţile parasimpatomimetice faţă de Ach şi de ionul K (RP-mim-Ach şi RP-mim-K). Medicamentele digitalice măresc ambele categorii de reactivităţi şi deci, gradul de intensitate al acestor reactivităţi depinde de gradul în care se găsesc R + şi R — şi prin urmare, de raportul interreacţional (RIR).

S-a constatat însă că inima izolată de broască prezintă un RIR foarte diferit de la un exemplar de animal la altul. Am spus mai sus că dozele mici de

medicamente digitalice au o acţiune nespecifică inversă dozelor terapeutice. Să luăm o doză vecină dozei neutre, care separă dozele mici de dozele terapeutice, şi să-i examinăm efectele numai asupra contractilităţii. O doză care pe o inimă cu un RIR mijlociu este inhibitoare, va fi excitatoare dacă RIR este crescut, şi produce o inhibiţie mai intensă dacă RIR este scăzut; o doză care pe o inimă cu RIR mijlociu este excitatoare, devine inhibitoare şi scade RIR, şi va excita mai mult inima dacă RIR este crescut. Din această cauză, cu aceeaşi doză, obţinem pe o inimă inhibiţie şi pe alta excitaţie.

Fenomenul este şi mai evident în leziunile patologice ale miocardului, caz în care diferitele reactivităţi sînt extrem de alterate. Trebuie să avem în vedere rolul reactivităţilor pozitive şi al reactivităţilor negative pentru fiecare proprietate fundamentală a miocardului: automaticitate, conductibilitate, excitabilitate, contractilitate şi tonicitate. De cele mai multe ori, nu toate proprietăţile miocardului sînt alterate în acelaşi grad, sau în acelaşi sens. Găsim deseori, de exemplu, o scădere a contractilităţii şi a tonicităţii, cu o creştere a excitabilităţii. În acest caz, RIR este scăzut pentru contractilitate şi tonicitate şi mărit pentru excitabilitate şi aceeaşi doză dintr-un medicament digitalic produce efecte diferite ca grad, sau chiar opuse ca sens.

Am schiţat în cîteva cuvinte aceste două reguli, deoarece ele au o mare importanţă în explicarea fenomenelor aşa de variate pe care le obţinem în cercetările experimentale şi în terapeutică.

Toate aceste noţiuni au fost ignorate pînă în prezent în farmacodinamie şi din această cauză, rezultatele autorilor sînt aşa de contradictorii.

2° *Schema acţiunii medicamentelor digitalice pe inimă*

Pentru mai multă claritate, am schematizat acţiunea medicamentelor digitalice. Din cauza variabilităţii reactivităţilor inimii de la o broască la alta faţă de acţiunea medicamentelor digitalice, rezultatele experienţelor sînt foarte diferite. În fiecare experienţă însă, se poate interpreta mecanismul de acţiune a fenomenelor. Consultînd numeroase grafice, am putut figura acţiunea dozelor mici şi a dozelor mari dintr-un medicament digitalic pe miocardul adult şi pe miocardul embrionar, precum şi influenţa lor asupra acţiunii Ach, Adr, ionului Ca şi ionului K.

Schemele din figura 34 reprezintă influenţa dozelor mici dintr-un medicament digitalic asupra acţiunii Ach, Adr (Sy), ionului Ca şi ionului K (acţiune nespecifică). Pentru a simplifica schema, nu am luat în considerare decît acţiunea asupra contractilităţii.

Medicamentele digitalice în doză mică scad raportul interreacţional (RIR) (fig. 34).

Schema 1. Acetilcolina în doză amfomimetică cu predominanţă P (amf P) scade contractilitatea, deoarece pentru un raport interreacţional dat, acţiunea sa proprie P-mim predomină asupra acţiunii S-mim a Sy, a cărei liberare este provocată de Ach. O doză mică dintr-un medicament digitalic favorizează mai mult acţiunea factorilor inhibitori (Ach şi K) decît a factorilor excitatori (Sy şi Ca): rezultă inhibiţie. După această acţiune favorizantă a unei doze mici dintr-un medicament digitalic predominînd faţă de factorii inhibitori, aceeaşi doză de Ach provoacă inhibiţie mai intensă ca înainte de medicamentul digitalic, aceasta din cauză că o doză mică dintr-un medicament digitalic măreşte mai mult

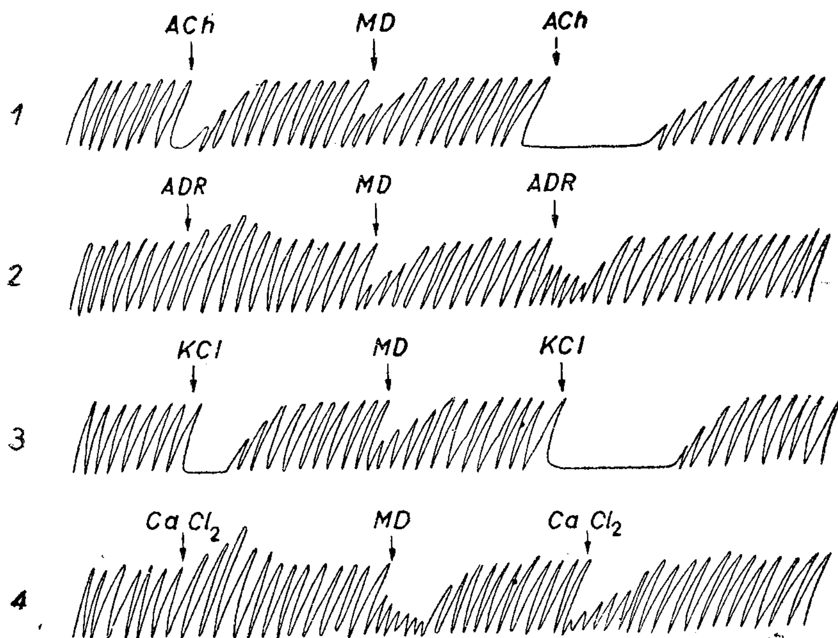


Fig. 34. (Schemele 1, 2, 3, 4)

reactivităţile negative (faţă de Ach şi ionul K) decît reactivităţile pozitive (faţă de Sy şi ionul Ca), şi reactivităţile negative reacţionează mai intens la acţiunea inhibitoare (P-mim) a Ach. Dozele mici de MD scad RIR.

Schema 2. Adr în doză amfomimetică cu predominanţă S (amf S) măreşte contractilitatea, deoarece pentru un raport interreacţional dat, acţiunea S-mim a Adr predomină asupra acţiunii P-mim a Ach, a cărei liberare este provocată de Adr. O doză mică dintr-un medicament digitalic produce inhibiţie (explicaţia de mai sus). După această doză mică dintr-un medicament digitalic, care favorizează mai mult factorii inhibitori, Adr îşi inversează acţiunea şi devine inhibitoare (din amf S devine amf P), deoarece MD, în doză mică, favorizează mai mult acţiunea factorilor inhibitori (Ach şi K) şi acţiunea P-mim a Ach, a cărei liberare este provocată de Adr, devine mai intensă decît acţiunea S-mim proprie a Adr (predominanţa se inversează, deoarece medicamentele digitalice măresc mai mult reactivitatea faţă de Ach). Dozele mici de medicamente digitalice scad RIR al celulei efectoare.

Schema 3. KCl în doză amfomimetică cu predominanţă P (amf P) scade contractilitatea, deoarece, pentru un RIR dat, acţiunea P-mim a ionului K predomină asupra acţiunii S-mim a ionului Ca, a cărui intervenţie este provocată de ionul K.

O doză mică dintr-un medicament digitalic produce inhibiţie (explicaţia de mai sus). După această doză mică dintr-un MD care favorizează mai mult acţiunea factorilor inhibitori (Ach şi K), aceeaşi doză de KCl produce o inhibiţie mai intensă decît înainte de această preparare. Aceasta din cauză că o doză mică dintr-un medicament digitalic măreşte mai mult reactivitatea negativă (R—) decît reactivitatea pozitivă (R +) şi reactivitatea negativă (R—) reacţionează mai mult faţă de acţiunea inhibitoare (P-mim) a ionului K. Dozele mici dintr-un medicament digitalic scad RIR.

Schema 4. $CaCl_2$ în doză amfomimetică cu predominanţă S (amf S) măreşte contractilitatea, pentru că pentru un RIR dat, acţiunea S-mim a ionului Ca predomină asupra acţiunii P-mim a ionului K, a cărui intervenţie este provocată de ionul Ca. O doză mică dintr-un medicament digitalic produce inhibiţie (explicaţia de mai sus). După această doză dintr-un medicament digitalic care favorizează mai mult acţiunea factorilor inhibitori (Ach şi K), aceeaşi doză de $CaCl_2$ îşi inversează acţiunea: din excitatoare (amf S) devine inhibitoare (amf P). Aceasta din cauză că o doză mică dintr-un medicament digitalic măreşte mai mult reactivitatea negativă (R—) decît reactivitatea pozitivă (R+) şi favorizează mai mult factorii inhibitori decît factorii excitatori. Dozele mici dintr-un medicament digitalic scad RIR.

Schemele din figura 35 reprezintă *influenţa medicamentelor digitalice în doză terapeutică asupra acţiunii Ach, Adr (Sy), ionului K şi ionului Ca (acţiune nespecifică) în ceea ce priveşte contractilitatea.*

În doză terapeutică, medicamentele digitalice ridică raportul interreacţional (RIR).

Schema 1. Ach în doză amfomimetică cu predominanţă P (amf P) scade contractilitatea, deoarece pentru un RIR dat, acţiunea sa P-mim proprie predomină asupra acţiunii S-mim a Sy, a cărei liberare este provocată de Ach.

O doză terapeutică dintr-un medicament digitalic măreşte contractilitatea, deoarece în această doză, MD favorizează mai mult acţiunea factorilor excitatori (Sy şi Ca) decît a factorilor inhibitori (Ach şi K). După această acţiune favorizantă, predominantă faţă de factorii excitatori, Ach în aceeaşi doză îşi inversează acţiunea: din inhibitoare (amf P) devine excitatoare (amf S). Aceasta pentru că o doză terapeutică măreşte mai mult reactivitatea pozitivă (R+) decît reactivitatea negativă (R—), iar reactivitatea negativă (R—) reacţionează mai mult la acţiunea S-mim a Sy, a cărei liberare este provocată de Ach. Dozele terapeutice dintr-un medicament digitalic măresc RIR.

Schema 2. Adr în doză amfomimetică cu predominanţă S (amf S) măreşte contractilitatea, pentru că, pentru un RIR dat, acţiunea sa proprie (S-mim) predomină asupra acţiunii P-mim (inhibitoare) a Ach, a cărei liberare este provocată de Adr. O doză terapeutică dintr-un medicament digitalic măreşte contractilitatea (explicaţia mai sus). După MD, aceeaşi doză de Adr provoacă o creştere mai intensă a contractilităţii, deoarece aceste doze de medicament digitalic măresc mai mult R+ decît R— şi R+ reacţionează mai mult la acţiunea S-mim proprie a Adr. Dozele terapeutice dintr-un medicament digitalic măresc RIR.

Schema 3. KCl în doză amfomimetică cu predominanţă P (amf P) produce inhibiţie a contractilităţii, deoarece cu un RIR dat, acţiunea sa proprie (P-mim) predomină asupra

acţiunii S-mim a ionului Ca, a cărui intervenţie este provocată de K. O doză terapeutică de medicament digitalic măreşte contractilitatea (explicaţie mai sus). După această doză dintr-un medicament digitalic, ionul K îşi inversează acţiunea: din inhibitor (amf P), devine excitator. Aceasta pentru că, în această doză, medicamentul digitalic măreşte mai mult reactivitatea pozitivă (R+) faţă de ionul Ca decît reactivitatea negativă (R—) faţă de ionul K şi acţiunea S-mim a ionului Ca, a cărui intervenţie este provocată de ionul K, predomină

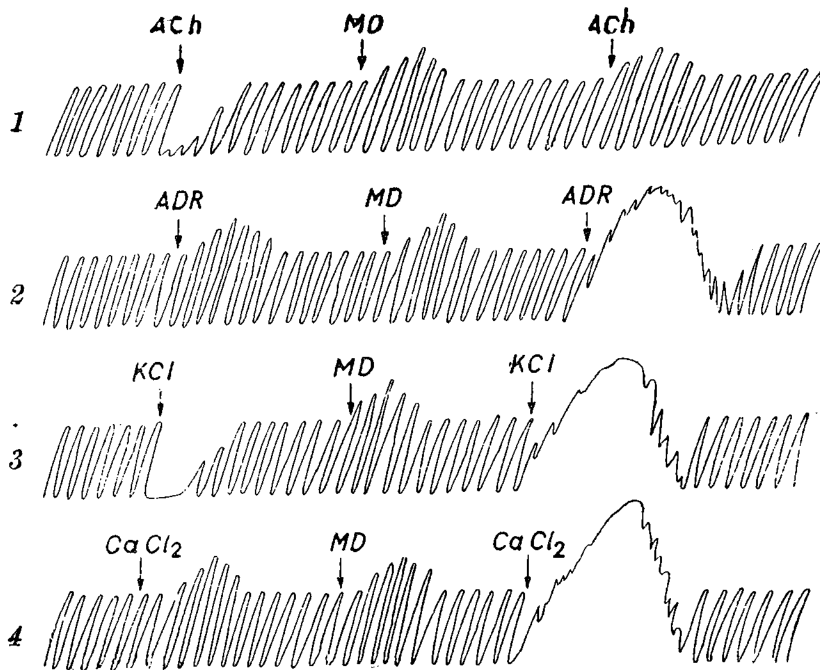


Fig. 35

asupra acţiunii P-mim proprii a ionului K. Medicamentele digitalice în doză terapeutică măresc RIR.

Schema 4. $CaCl_2$ în doză amfomimetică cu predominanţă S (amf S) măreşte contractilitatea, pentru că la un RIR dat, acţiunea sa proprie (S-mim) predomină asupra acţiunii P-mim a ionului K, a cărui intervenţie este provocată de ionul Ca. O doză terapeutică dintr-un medicament digitalic măreşte contractilitatea (explicaţia mai sus). După această doză dintr-un medicament digitalic, ionul Ca în aceeaşi doză, măreşte contractilitatea mai mult decît înainte de acest medicament, deoarece aceste medicamente măresc mai mult reactivitatea pozitivă (R+) faţă de ionul Ca decît reactivitatea negativă (R—) faţă de ionul K şi acţiunea S-mim a ionului Ca devine mai intensă. Medicamentul digitalic în doză terapeutică măreşte RIR.

Schemele din figura 36 arată pe graficul de sus acţiunea cronotropă pozitivă a dozelor mici şi cronotropă negativă a dozelor terapeutice dintr-un

medicament digitalic, şi pe graficul de jos, acţiunea inotropă negativă a dozelor mici şi inotropă pozitivă a dozelor terapeutice.

Pentru a simplifica schema, nu am luat în considerare decît una dintre proprietăţile fibrei embrionare (automaticitatea) şi una dintre proprietăţile fibrei adulte (contractilitatea). În realitate, dozele mici sînt cronodromotrope pozitive şi batmotonoinotrope negative. Dozele mici favorizează pe miocardul embrionar mai mult factorii excitatori (Sy şi Ca) decît factorii inhibitori (Ach şi K) şi pe fibra adultă, mai mult factorii inhibitori (Ach şi K) decît factorii excitatori (Sy şi Ca).

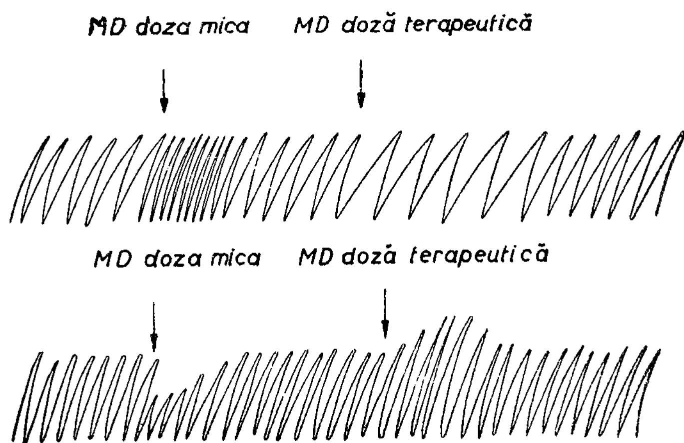


Fig. 36

Schema din figura 37 arată *acţiunea inversă a dozelor subterapeutice şi a dozelor terapeutice de medicament digitalic.*

În acţiunea MD, avem de considerat două acţiuni inverse: *a)* acţiunea inversă a dozelor mici şi a dozelor mari asupra tuturor proprietăţilor fundamentale ale miocardului şi *b)* pentru aceeaşi doză (doză mică sau doză terapeutică), acţiunea inversă pe fibra adultă (de care depind excitabilitatea, tonicitatea şi contractilitatea) şi pe fibra embrionară de care depind automaticitatea şi conductibilitatea). În cele două scheme, linia plină reprezintă influenţa favorizantă a diferitelor doze de medicament digitalic din ce în ce mai mari de la stînga spre dreapta) faţă de factorii excitatori ai inimii (Sy şi Ca) şi linia punctată, influenţa favorizantă a medicamentului digitalic asupra factorilor inhibitori ai inimii (Ach şi K). În graficul de sus, care reprezintă influenţa favorizantă a MD asupra automaticităţii şi conductibilităţii (fibre embrionare), linia plină, care reprezintă acţiunea favorizantă a dozelor din ce în ce mai mari de MD asupra factorilor excitatori, începe mai sus şi creşte mai încet, iar linia punctată, care reprezintă acţiunea favorizantă a MD faţă de factorii inhibitori, începe mai jos şi creşte mai repede. Ambele linii se încrucişează într-un punct care reprezintă punctul neutru (*N*) şi care corespunde unei doze care favorizează în mod egal ambele categorii de forţe. Dozele situate în stînga punctului neutru sînt excitatoare pe fibra embrionară (măresc automaticitatea şi conductibilitatea), pentru că favorizează mai mult acţiunea factorilor excitatori decît a factorilor inhibitori; dozele situate la dreapta punctului neutru

sînt inhibitoare (scad excitabilitatea, tonicitatea şi contractilitatea), deoarece ele favorizează mai mult acţiunea factorilor inhibitori decît a factorilor excitatori. Dozele situate la stînga punctului neutru sînt dozele subterapeutice şi cele de la dreapta acestui punct sînt dozele terapeutice.

În graficul de jos, care reprezintă influenţa medicamentelor digitalice asupra excitabilităţii, tonicităţii şi contractilităţii (fibră adultă), linia plină, care reprezintă acţiunea favorizantă a dozelor din ce în ce mai mari de medicament digitalic asupra factorilor excitatori, începe mai jos şi se ridică mai repede, şi linia punctată, care reprezintă acţiunea favorizantă a

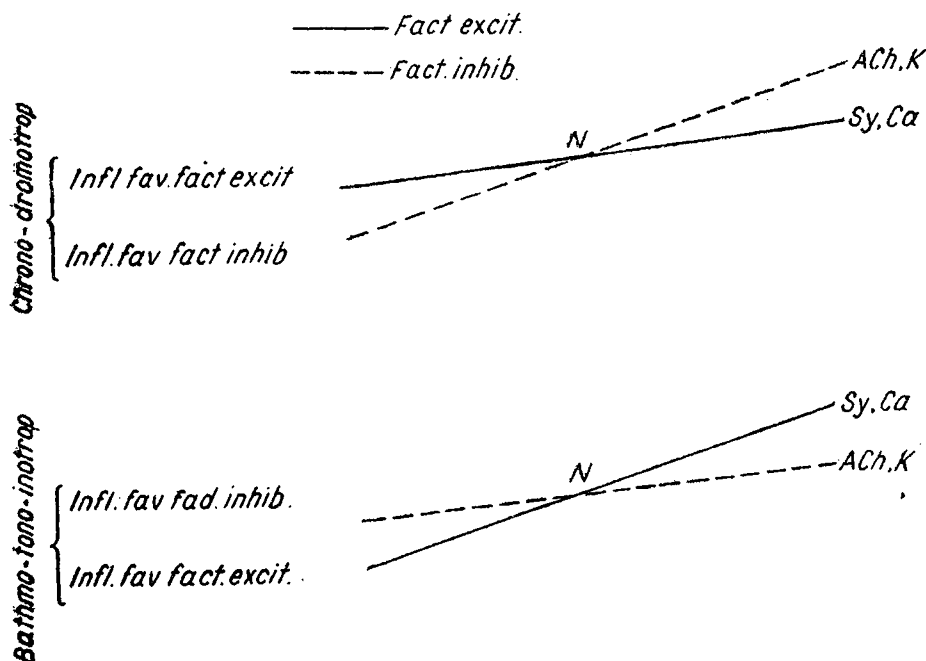


Fig. 37

medicamentului digitalic asupra factorilor inhibitori, începe mai sus şi se ridică mai încet. Ambele linii se întretaie într-un punct care reprezintă punctul neutru (*N*) şi care corespunde unei doze care favorizează în mod egal ambele categorii de factori. Dozele situate la stînga punctului *N* sînt inhibitoare pe fibra adultă (scad excitabilitatea, tonicitatea şi contractilitatea) pentru că ele favorizează mai mult acţiunea factorilor inhibitori decît a factorilor excitatori; dozele situate la dreapta punctului *N* sînt excitatoare (măresc excitabilitatea, tonicitatea şi contractilitatea), pentru că ele favorizează pe fibra adultă mai mult factorii excitatori decît factorii inhibitori.

Această concepţie nu poate fi înţeleasă decît pe baza principiilor *farmacodinamiei nespecifice*. Numeroşi autori au observat acţiunea inversă a dozelor mici şi a dozelor mari şi acţiunea inversă pe fibra embrionară şi pe fibra adultă. Dar acestea au fost numai fapte, al căror mecanism de producţie nu a fost

explicat; acest mecanism poate fi explicat numai prin influenţa medicamentelor digitalice asupra acţiunii factorilor antagonişti care menţin echilibrul funcţional al inimii. Punctul neutru pe care l-am stabilit între dozele mici şi dozele terapeutice, se deplasează la dreapta sau la stînga, după raportul interreacţional (RIR). RIR este foarte variabil de la o broască la alta, uneori chiar din acelaşi lot. Iată de ce aceeaşi doză poate produce (pentru a nu lua decît exemplul contractilităţii), o inhibiţie pe o inimă de broască şi o excitaţie pe alta. La o inimă de broască, această doză se găseşte la stînga punctului *N* şi la altă inimă, la dreapta. În stare patologică, punctul *N* este foarte deviat, şi concepţia noastră explică diferenţa de acţiune a medicamentelor digitalice pe inima normală şi pe inima patologică. Vom dezvolta acest fapt în ultimul capitol, unde vom vorbi despre terapeutica pe baza principiilor farmacodinamiei nespecifice.

3° *Acţiunea nespecifică a medicamentelor digitalice pe vasele circulaţiei generale*

Vasele circulaţiei generale posedă fibre adulte care sînt Sy + Ach — Faţă de medicamentele digitalice, ele se comportă ca şi fibra miocardică adultă. În doză mică, medicamentele digitalice favorizează mai mult acţiunea factorilor inhibitori decît a factorilor excitatori şi provoacă vasodilataţie; în doză terapeutică, sau peste această doză, medicamentele digitalice favorizează mai mult acţiunea factorilor excitatori decît a factorilor inhibitori şi provoacă vasoconstricţie.

Găsim o diferenţă în raportul interreacţional (RIR) la nivelul diferitelor teritorii vasculare: teritoriul abdominal are un RIR mai crescut decît teritoriul periferic; rezultă că o doză care, pe teritoriul abdominal, favorizează acţiunea factorilor excitatori mai mult decît a factorilor inhibitori şi produce vasoconstricţie, pe vasele generale favorizează mai mult factorii inhibitori decît factori. excitatori, şi provoacă vasodilataţie.

În capitolul consacrat acţiunii medicamentelor digitalice asupra organelor patologice şi terapeuticei digitalice, vom vedea că în stare patologică, RIR variază şi mai mult.

4° *Acţiunea nespecifică a medicamentelor digitalice pe organele Ach + Sy —*

Am întreprins cercetările noastre pe ileonul de cobai şi de iepure şi pe uter, organe excitate de Ach şi inhibate de Sy. Medicamentele digitalice favorizează mai mult factorii excitatori (Ach şi K) decît factorii inhibitori: rezultă excitaţie. Acţiunea lor este de lungă durată. Tot astfel, pe musculatura bronhică, care

este excitată de Ach şi inhibată de Sy (organ Ach + Sy —). Acţiunea favorizantă este datorită atît acţiunii directe asupra reactivităţilor celulei efectoare, cît şi acţiunii lor inactivante faţă de colinesterază (acţiune antiacetilcolinolitică) şi faţă de fermenţii adrenoxidanţi (acţiune antiadrenoxidantă).

5° *Acţiunea nespecifică a medicamentelor digitalice pe glandele endocrine şi pe celula nervoasă*

Aceste cercetări ne-au condus să afirmăm că stimulanţii naturali primordiali ai glandelor endocrine şi ai centrilor sînt Ach şi ionul K. Medicamentele digitalice măresc reactivitatea faţă de aceşti doi factori şi excită astfel glandele endocrine şi centrii nervoşi.

Am demonstrat că medicamentele digitalice favorizează adrenalinosecreţia, mărind reactivitatea faţă de Ach sau de K (care sînt factori adrenalinosecretori primordiali) şi inactivînd colinesteraza.

6° *Acţiunea nespecifică a medicamentelor digitalice pe organele hematopoietice*

Favorizînd acţiunea Ach, medicamentele digitalice provoacă în general formula sanguină pe care o dă Ach: monocitoză şi eozinofilie.

7° *Influenţa favorizantă asupra formării anticorpilor şi parafilaxiei (anafilaxiei)*

Am publicat anterior teoria noastră asupra formării imunităţii şi parafilaxiei. Antigenul introdus în organism, declanşează producerea de Ach, care stimulează producerea de globuline, care, în contact cu antigenul, capătă o proprietate fiziologică nouă, care este specifică, devenind antigeni specifici. Aceştia din urmă favorizează imunitatea sau filaxia. Producerea de Ach măreşte concentraţia în complex acetilcolinic (C Ach) a organului şi dă ceea ce am denumit parafilaxie, şi care nu este altceva decît ceea ce se denumeşte curent anafilaxie. Şocul parafilactic (anafilactic) este produs de Ach liberată în momentul conflictului antigen-anticorp. Medicamentele digitalice măresc reactivitatea ţesuturilor producătoare de antigen şi pe de altă parte, inactivînd colinesteraza, favorizează acţiunea Ach. Aceste medicamente favorizează prin urmare, formarea de antigeni (care dau filaxia), precum şi parafilaxia şi şocul parafilactic.

În 1923, am expus punctul nostru de vedere asupra acestei chestiuni, demonstrînd că digitala şi strofantinele au cantitativ aceleaşi proprietăţi şi că nu există diferenţă decît din punctul de vedere al rapidităţii de acţiune

şi de durată a eliminării. Strofantina, care este hidrosolubilă, pătrunde mai repede în celulă, acţionează mai repede şi se elimină mai repede. Acumularea este destul de slabă. Dimpotrivă, digitala, ai cărei glucosizi sînt insolubili în apă, pătrund mai greu în celulă, acţionează mai lent şi se elimină mai tîrziu. Acumularea este mult mai importantă ca la strofantină. Helborsidul poate fi plasat din acest punct de vedere, între digitală şi strofantine.

Insistăm încă o dată asupra faptului că, din punctul de vedere al acţiunii lor asupra proprietăţilor fundamentale ale miocardului, ce se produce prin acţiunea lor nespecifică, glucosizii digitalei, diferitele strofantine (între care ouabaina) şi glucosizii din *Helleborus* sînt identici. Ori de cîte ori vorbim de medicamente digitalice (MD), înţelegem aceste trei categorii de glucosizi.

D. MECANISM CORTICO-ENDOCRINO-EFECTOR ŞI MECANISM ECHILIBRANT ÎN ACŢIUNEA MEDICAMENTELOR DIGITALICE

Schema anatomo-fiziologică a mecanismului de reglare a funcţiunilor organismului cuprinde *mecanismul cortico-endocrino-efector* şi *mecanismul echilibrant prin factori antagonişti,* dintre care unul predomină asupra celuilalt.

Este indispensabil să studiem ambele mecanisme, pentru a interpreta fenomenele în fiziologie, patologie, farmacodinamie şi terapeutică. Cercetările rezumate mai sus arată că efectele produse de medicamentele digitalice se explică prin modificările la care dau naştere în ambele mecanisme.

Mecanismul echilibrant urmează cele trei legi fundamentale care reglează echilibrul organismului.

Cercetările noastre au arătat că medicamentele digitalice sînt medicamente activante pe cele trei ţesuturi: nervos, endocrin şi efector. În doză terapeutică, ele favorizează pe toate ţesuturile mai mult factorii excitatori decît factorii inhibitori, cu excepţia ţesutului embrionar al inimii (de care depind automaticitatea şi contractilitatea), pe care favorizează mai mult factorii inhibitori decît pe cei excitatori. Prin urmare, în doză terapeutică, medicamentele digitalice măresc funcţiunile tuturor ţesuturilor organismului, afară de ţesutul embrionar, pe care îl inhibă.

Am descris un *mecanism cortico-endocrino-efector* sinergic, caracterizat printr-un efect de acelaşi sens în acţiunea pe două ţesuturi şi un *mecanism cortico-endrocrino-efector antagonist,* în care efectele pe două ţesuturi sînt antagoniste. Pentru contractilitatea miocardică, acest mecanism este sinergic: excitaţia scoarţei, hiperproducţia de Adr şi acţiunea directă pe miocardul adult sînt pozitive. Pentru automaticitate şi conductibilitate, este vorba de un mecanism antagonist: excitaţia scoarţei şi adrenalinosecreţia sînt efecte pozitive (excitaţie) şi acţiunea pe ţesutul embrionar este negativă (inhibiţie).

E. CÎTEVA FAPTE REZULTATE DIN EXPERIENŢE CARE PROBEAZĂ CONCEPŢIA NOASTRĂ ASUPRA MECANISMULUI DE ACŢIUNE A MEDICAMENTELOR DIGITALICE (ACŢIUNE NESPECIFICĂ)

Din numeroasele experienţe pe care le-am făcut, vom da numai cîteva exemple. Faptele şi interpretarea lor le găsim expuse pe larg în legenda fiecărei experienţe.

a) Miocard

1) Digitozidul favorizează atît acţiunea Ach, cît şi pe a Adr.

Acţiunea ionului K este inversată: din inhibitoare, devine excitatoare, prin intermediul ionului Ca, a cărui intervenţie este provocată de ionul K: în doză terapeutică, medicamentele digitalice, favorizează mai mult R + faţă de Ca decît R— faţă de ionul K şi acţiunea amf P (inhibitoare) a ionului K devine amf S (excitatoare). Digitozidul inversează prin acelaşi mecanism acţiunea inhibitoare (amf P) a ionului K, care devine excitatoare (amf S), datorită creşterii predominante a R— faţă de ionul Ca. Se scade R+ faţă de ionul Ca cu chinină (care este simpatofrenatoare faţă de Ca): ionul K redevine inhibitor.

2) Strofantina favorizează acţiunea inhibitoare a Ach. În experienţa 10 (figura 9), strofantina favorizează atît acţiunea Ach, cît şi a Adr. În experienţa 11 (figura 10), strofantina (în doză terapeutică) favorizează acţiunea ionului K, care din excitator devine inhibitor.

După chinină, care scade R+ faţă de ionul Ca, ionul K redevine inhibitor (explicaţia mai sus). Strofantina (doză mică) favorizează mai mult acţiunea P-mim a ionului K decît pe cea a ionului Ca (a cărui liberare este provocată de ionul K) şi măreşte acţiunea inhibitoare a ionului K. O doză mică de strofantină (100γ) favorizează acţiunea ionului K, a cărui acţiune inhibitoare creşte, şi o doză mai mare (250γ) inversează acţiunea ionului K (acţiune inversă a dozelor mici şi a dozelor mari). Se constată că strofantina, în doză terapeutică, favorizează acţiunea ionului Ca şi inversează acţiunea ionului K (explicaţia de mai sus). Strofantina favorizează acţiunea Adr asupra fazei refractare (alungire): după strofantină, adrenalina provoacă semiritm, prin alungirea fazei refractare. Ach determină dispariţia semiritmului.

Helborsidul (doză mică) favorizează mai mult acţiunea K decît a ionului Ca: acţiunea inhibitoare a ionului K se măreşte şi acţiunea excitatoare a ionului Ca se inversează şi devine inhibitoare. Helborsidul (în doză terapeutică) favorizează acţiunea ionului Ca şi inversează acţiunea ionului K. Atît ionul Ca, cît şi ionul K, opresc inima în sistolă: în realitate, ionul K opreşte inima

în sistolă prin ionul Ca, a cărui intervenţie a fost provocată de ionul K, şi a cărui acţiune excitatoare este mai intensă decît acţiunea inhibitoare a ionului K, deoarece helborsidul a mărit mai mult R+ faţă de ionul Ca decît R— faţă de ionul K. Acţiunea ionului K şi a ionului Ca după helborsid, este excitantă. După chinină, care scade R + faţă de ionul Ca, atît ionul Ca, cît şi ionul K devin inhibitori. După cîtva timp, efectul chininei dispare şi ambii ioni devin din nou excitatori. Se face din nou proba cu chinină: cei doi ioni devin inhibitori. O doză foarte mică de Ach (amf S) excită şi o doză mai mare inhibă contracţia. După o doză mică de helborsid, care favorizează mai mult acţiunea Ach decît a Sy (a cărei liberare este provocată de Ach), Ach devine inhibitoare într-o doză care, înainte de helborsid, era excitatoare. Helborsidul favorizează acţiunea Adr. Helborsidul în doză mică favorizează acţiunea ionilor K şi Ach. Favorizînd acţiunea ionului K (a cărui intervenţie este provocată de ionul Ca), helborsidul inversează acţiunea ionului Ca. Helborsidul în doză mică favorizează acţiunea ionului K şi inversează acţiunea ionului Ca.

b) Vasele circulaţiei generale

Pe aceste organe, am obţinut cînd acţiune favorizantă predominînd faţă de Ach, cînd acţiune favorizantă predominînd faţă de Adr. În primul caz, acţiunea vasoconstrictoare a Adr după strofantină devine vasodilatatoare, în al doilea caz, acţiunea vasoconstrictoare a Adr este mai puternică decît înainte de strofantină.

c) Intestin şi uter

Numeroasele experienţe publicate într-un volum anterior [1]), arată că MD în doză terapeutică favorizează mai mult acţiunea factorilor excitatori (Ach şi K) decît acţiunea factorilor inhibitori (Sy şi Ca). Rezultă contracţia. Strofantina favorizează pe intestinul de cobai acţiunea mai mult a Ach, uneori, acţiunea favorizantă predomină faţă de Sy.

d) Acţiune specifică pe inimă şi pe intestin

Pe inima de broască, graficele arată că dozele mari pot provoca oprire sistolică care poate fi reversibilă. Dacă însă creştem şi mai mult doza, fenomenul devine ireversibil. În acest moment, ventriculul, care este foarte redus, nu mai este sensibil la excitaţiile mecanice şi ştim că pe animalul întreg,

---

[1]) *La digitale et les strophantines.* Masson et C-ie, Paris, 1946.

excitaţia vago-simpaticului nu mai are nici un efect. Am obţinut acelaşi fenomen pe intestin: cînd utilizăm o doză mare de strofantină, se produce o contractură în timpul căreia ionul de K şi Ach nu mai au nici o acţiune.

e) Acţiune adrenalinosecretoare

Prin metoda noastră am demonstrat că acţiunea adrenalinosecretoare a Ach şi a ionului K este favorizată de strofantină. Avem convingerea că medicamentele digitalice activează toate secreţiile interne.

f) Acţiune stimulantă pe neuroni

Am demonstrat că excitabilitatea centrilor la Ach creşte după strofantină (scade cronaxia).

III. CERCETĂRI DE «FARMACODINAMIE NESPECIFICĂ» ASUPRA ACȚIUNII PULBERII DE FOI DE DIGITALĂ PREPARATĂ ÎN ȚARĂ[1])

Aceste cercetări au fost făcute sub conducerea noastră de colaboratoarea noastră, Silvia Simionescu, în Institutul de fiziologie normală și patologică. Cercetările au fost făcute pe baza principiilor «farmacodinamiei nespecifice».

S-a întrebuințat pulberea de foi de digitală (D) pe inima de broască perfuzată cu Ringer și pe ileonul izolat de iepure ținut în Tyrode la temperatura de 38°C.

A. CERCETĂRI DE FARMACODINAMIE NESPECIFICĂ

Experiența 41 (fig. 38)

Inimă izolată de broască. Ringer.

0,1 γ Ach produce inhibiție.

1 cm infuzie D 1:1 produce o primă fază de inhibiție, urmată de o fază de creștere persistentă a contractilității cardiace. După D, 0,1 γ Ach provoacă o inhibiție de mult mai lungă durată decît înainte de digitală.

1 cm D 1:1 oprește inima în sistolă. După D, 0,1 γ Ach produce o inhibiție de mai lungă durată, bloc auriculo-ventricular și rărire sinusală.

Digitala favorizează acțiunea inotropă, cronotropă și dromotropă negativă a Ach.

Experiența 42 (fig. 39)

Inimă izolată de broască. Ringer.

0,1 γ Ach: inhibiție.

1 cm infuzie D 1:10, produce o primă fază de inhibiție, urmată de un efect tono-inotrop pozitiv.

După această doză de D, acțiunea dozei de 0,1 γ Ach este micșorată. După o doză mai mare de infuzie de digitală (de două ori 1 cm), se produce o favorizare a acțiunii Ach.

Este de remarcat faptul că această acțiune favorizantă începe destul de tardiv, după ce am adăugat digitală. La început, infuzia de digitală împiedică acțiunea Ach. Este posibil

[1]) S. Simionescu.

ca această acțiune de împiedicare să aparțină altor substanțe din infuzie, de care inima se eliberează mai ușor prin spălare cu Ringer, rămînînd acțiunea favorizantă față de Ach a glucosizilor activi din infuzie, care rămîn fixați pe celula mioc ardică.

Experiența 43

Inimă izolată de broască. Ringer.

Digitala favorizează acțiunea Ach, dar numai după o fază în care acțiunea Ach este nulă (explicația în experiența precedentă). Se constată că Ach, după digitală, mărește mult amplitudinea diastolică a contracției cardiace.

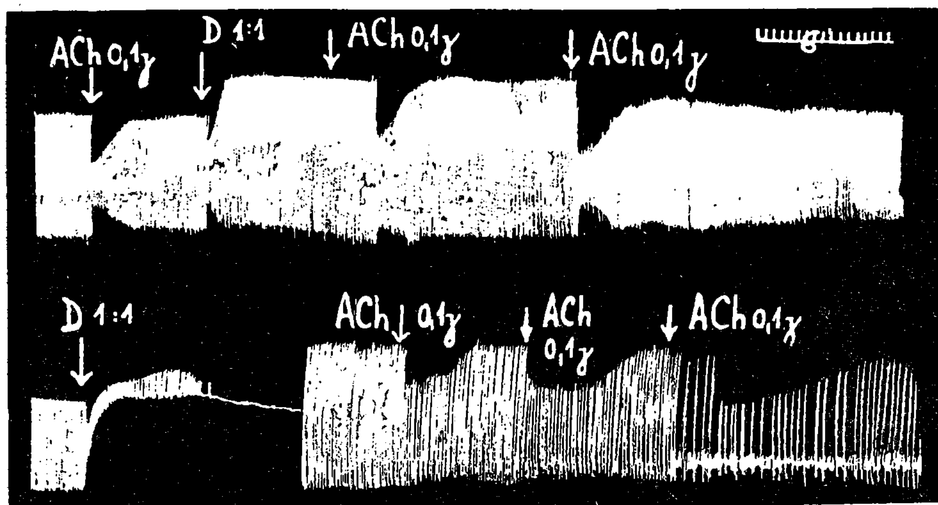


Fig. 38

Doza de 1 cm³ de D 1:1 ridică foarte mult tonusul și în urmă și contractilitatea și favorizează acțiunea Ach, care din cînd în cînd oprește ventriculul. La a 3-a și a 4-a experiență în acest grafic, acțiunea favorizantă dispare.

Doza de 0,001 g KCl și 500 γ KCl produc o inhibiție; după digitală, doza de 0,001 g KCl își inversează acțiunea: tendință la oprire în sistolă. După cîtva timp, aceeași doză de K produce din nou oprire în diastolă.

1) Digitala favorizează acțiunea Ach.

2) Digitala inversează acțiunea K. Ea mărește mai mult reactivitatea simpatomimetică față de calciu (RS-mim-Ca), decît reactivitatea parasimpatomimetică față de potasiu (RP-mim-K), ceea ce face ca acțiunea simpatomimetică a ionului Ca, a cărui intervenție este provocată de ionul K, să depășească acțiunea parasimpatomimetică a ionului K.

Inversarea acțiunii K, care din inhibitor devine excitator, este una din caracteristicile principale ale medicamentelor digitalice.

Experienţa 44 (fig. 40)

Inimă izolată de broască. Ringer.

0,01 γ adrenalină măreşte amplitudinea sistolică şi diastolică a contracţiei cardiace; După 1 cm³ digitală 1 : 50, aceeaşi doză de Adr provoacă un fenomen asemănător, dar mai puţin intens.

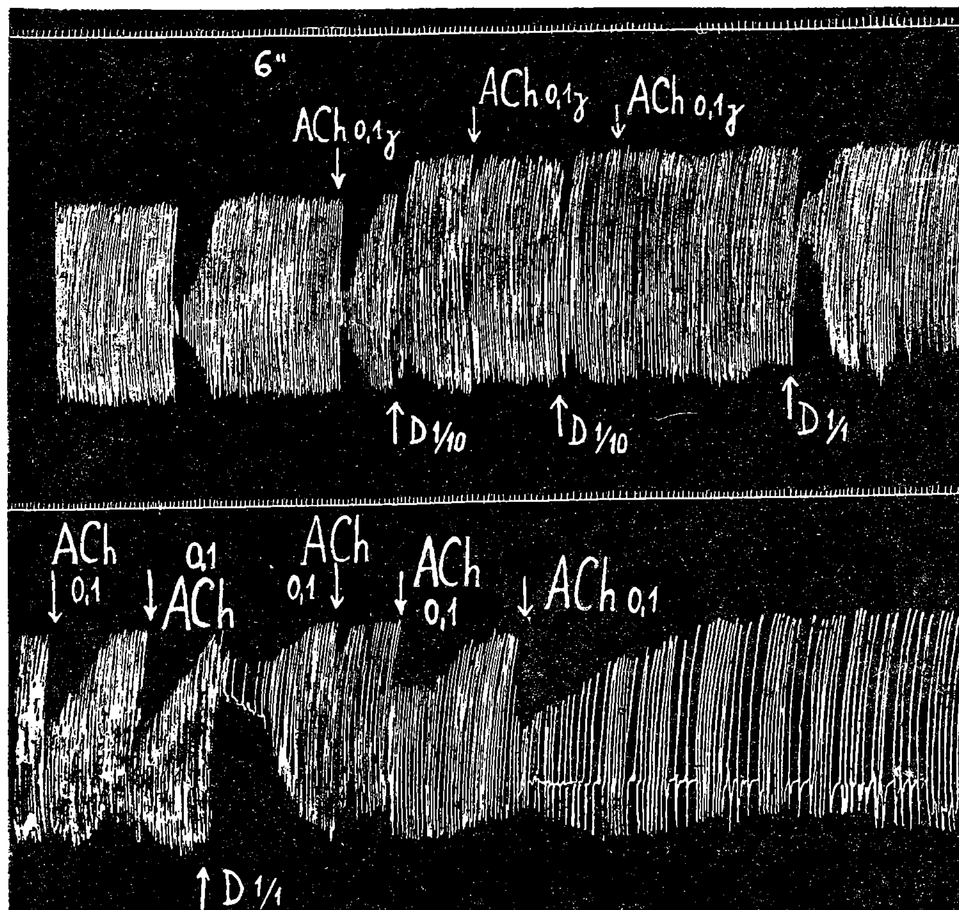


Fig. 39

După 2 cm³ infuzie D 1 : 50, fenomenul produs de Adr este şi mai slab. După 1 cm³ infuzie de D 1 : 5, 0,01 γ Adr şi 0,1 γ şi 0,2 γ Adr nu mai produc nici un efect.

Rezumat

Infuzia de digitală împiedică acţiunea Adr. Avem credinţa că această acţiune se datoreşte altor substanţe din infuzie, nu glucosizilor activi ai digi-

talei, care, după cum este demonstrat în cercetări anterioare ale lui Danielopolu şi colaboratorii săi au favorizat totdeauna acţiunea Adr.

Experienţa 45

Inimă izolată de broască. Ringer.

0,02 γ Adr (doză amf P) inhibă miocardul, prin Ach, a cărei liberare este provocată de Adr (fenomen de stimulare reciprocă).

2 γ Adr excită miocardul.

După infuzia de D 1: 500, 0,02 γ Adr excită miocardul. Digitala a mărit mai mult RS-mim faţă de Adr şi doza de 0,02 γ Adr, care era înainte de digitală amf P, devine amf S. Doza de 2 γ Adr produce o excitaţie mai intensă.

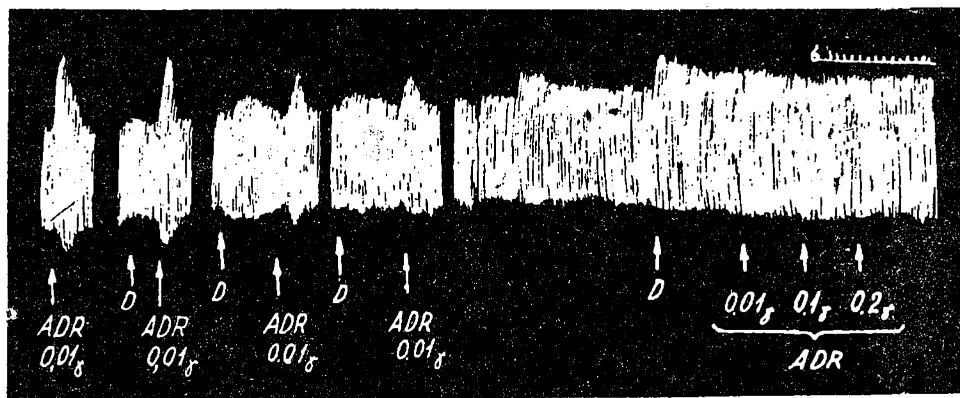


Fig. 40

După doza de 1 cm^3 digitală 1: 250 infuzie de digitală, acţiunea excitantă a dozei de 0,02 γ Adr este mai intensă, asemenea aceleia a dozei de 2 γ.

După o doză mai mare de D (1 cm^3 1: 2), acţiunea dozei de 2 γ Adr asupra contractilităţii scade. După altă doză de D, ea dispare (fenomen datorit, probabil, altor substanţe din infuzie). În schimb, 2 γ Adr după prima doză de D 1:2 provoacă ritm cuplat. A doua doză de D 1: 2 provoacă singură ritm cuplat prelungit.

500 γ K provoacă o tahicardie heterotopă şi apoi ritm cuplat. Acelaşi fenomen este produs de Ca. Fenomenul este datorit faptului că digitala măreşte mai mult reactivitatea simpatomimetică faţă de Ca (RS-mim-Ca) decît reactivitatea parasimpatomimetică faţă de K (RP-mim-K), iar acţiunea simpatomimetică a ionului Ca, a cărui intervenţie este provocată de ionul K, depăşeşte acţiunea parasimpatomimetică a ionului K. Fenomenul se produce de obicei asupra contractilităţii şi tonicităţii. În această experienţă, inversarea acţiunii ionului K se produce asupra centrilor heterotopi. Această interpretare pe baza fenomenului de stimulare reciprocă între K şi Ca, explică pentru ce atît K, cît şi Ca, au aceeaşi acţiune (producere de tahicardie heterotopă şi apoi ritm cuplat). În ambele cazuri, fenomenul se produce tot prin Ca.

1. Glucosizii activi ai infuziei de digitală favorizează acţiunea Adr. În experienţe în care infuzia de digitală împiedică Adr, este vorba probabil de alte substanţe din infuzie.

2. Glucosizii activi din infuzia de digitală inversează acţiunea K asupra centrilor heterotopi.

Experienţa 46 (fig. 41, 42, 43 şi 44)

Inimă de broască izolată. Ringer.

Graficul 1. — 0,0025 K produce inhibiţie. 1 cm³ infuzie de D 1: 2 ridică tonusul După D, 0,0025 K ridică tonusul.

Graficul 2. — 1 cm³ infuzie de D 1: 2 ridică tonusul. După D, 0,0025 K ridică tonusul mai intens decît înainte.

Graficul 3. — După două doze de infuzie D 1: 2, 0,0025 K opreşte ventriculul în sistolă.

Graficul 4. — Ca are un efect sistolic, ca şi K.

Graficul 5. — 1 cm³ D 1: 1 opreşte inima în sistolă.

Graficul 6. — După D, K opreşte inima în sistolă.

Graficul 7. — 0,0015 Ca are o acţiune sistolică.

Graficul 8. — După oarecare timp acţiunea D scade şi K devine inhibitor. dar după o nouă doză de infuzie de D, K opreşte din nou inima în sistolă.

Graficul 9 şi 10. — Se repetă aceeaşi experienţă. Efectul D dispare şi K opreşte inima în diastolă.

Graficul 11 şi 12. — După strofantină, se observă aceeaşi inversare a acţiunii K.

Graficul 13. — Şi acţiunea strofantinei este trecătoare; după cîtva timp, K opreşte inima în diastolă.

Graficul 14. — După o nouă doză de 0,001 strofantină, K opreşte inima în sistolă.

Rezumat

Glucosizii digitalici conţinuţi în infuzia de D inversează acţiunea K, care din inhibitoare devine excitatoare. Glucosizii activi ai digitalei ridică mai mult RS-mim-Ca decît RP-mim-K, ceea ce face ca acţiunea simpatomimetică a ionului Ca, a cărui intervenţie este provocată de K, să depăşească acţiunea parasimpatomimetică a ionului K. Din această cauză, ionul K şi ionul Ca produc după digitală acelaşi efect sistolic. Fenomenul este tranzitoriu, dar mult mai durabil decît acel fenomen pe care l-am observat (numai excepţional, de altminteri) cu dozele foarte mari de adonidină şi convalamarină. Fenomenul este caracteristic medicamentelor digitalice propriu-zise, după terminologia prof. Danielopolu. Pentru ca o substanţă să merite numele de medicament digitalic, trebuie să prezinte, pe lîngă alte proprietăţi, şi această din urmă proprietate.

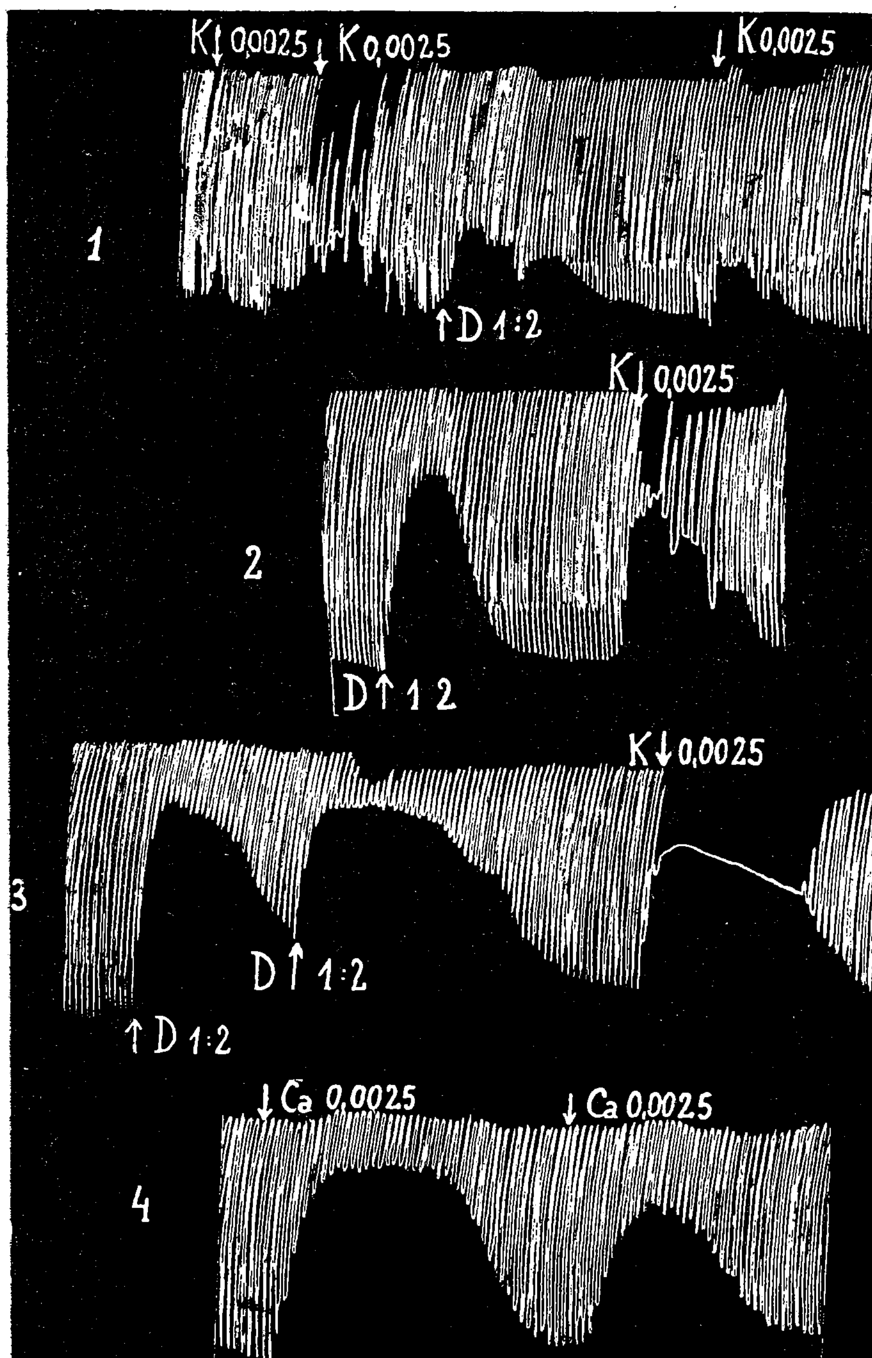

K↓ 0,0025 ↓ K 0,0025
↓ K 0,0025
1
↑D 1:2
K↓ 0,0025
2
D↑ 1 2
K↓ 0,0025
3
D↑ 1:2
↑D 1:2
↓ Ca 0,0025
↓ Ca 0,0025
4

Fig. 41

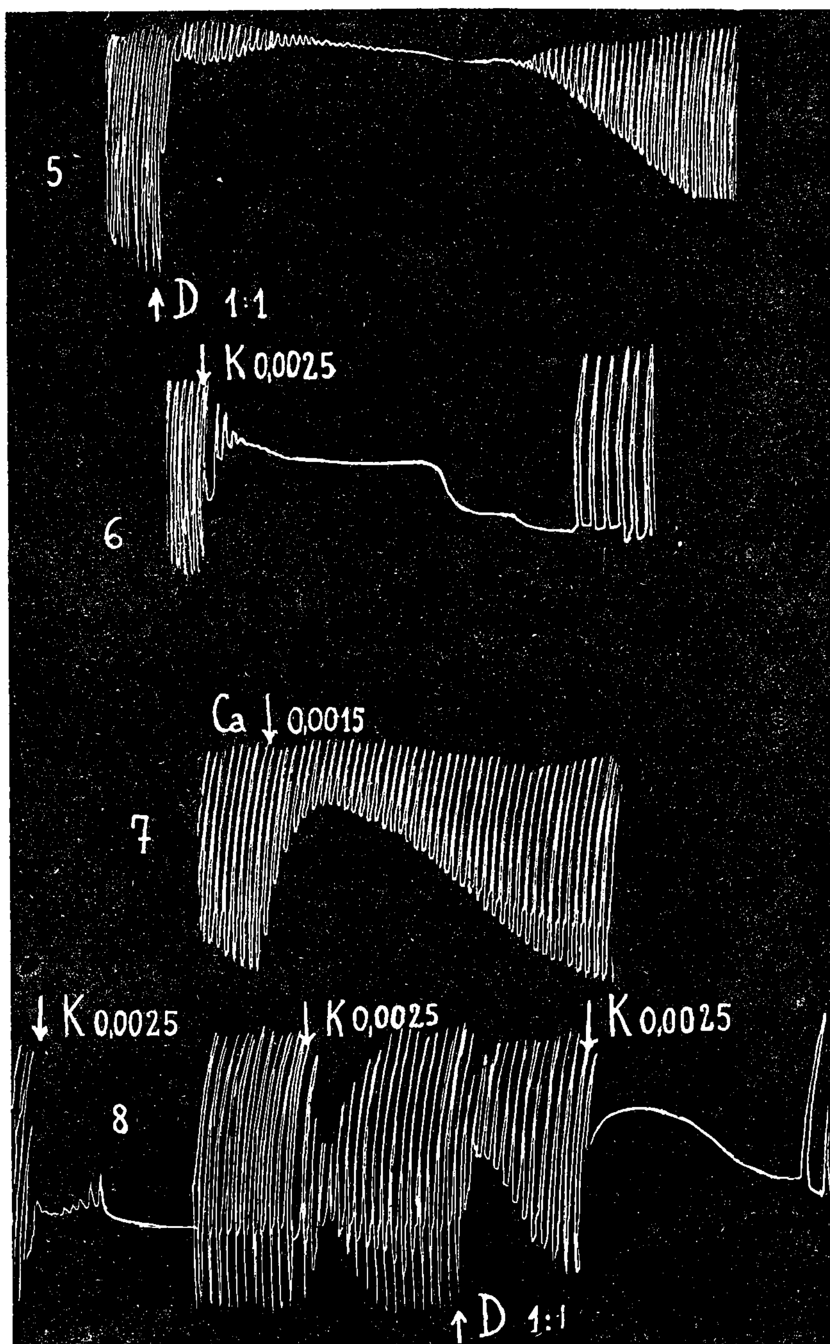
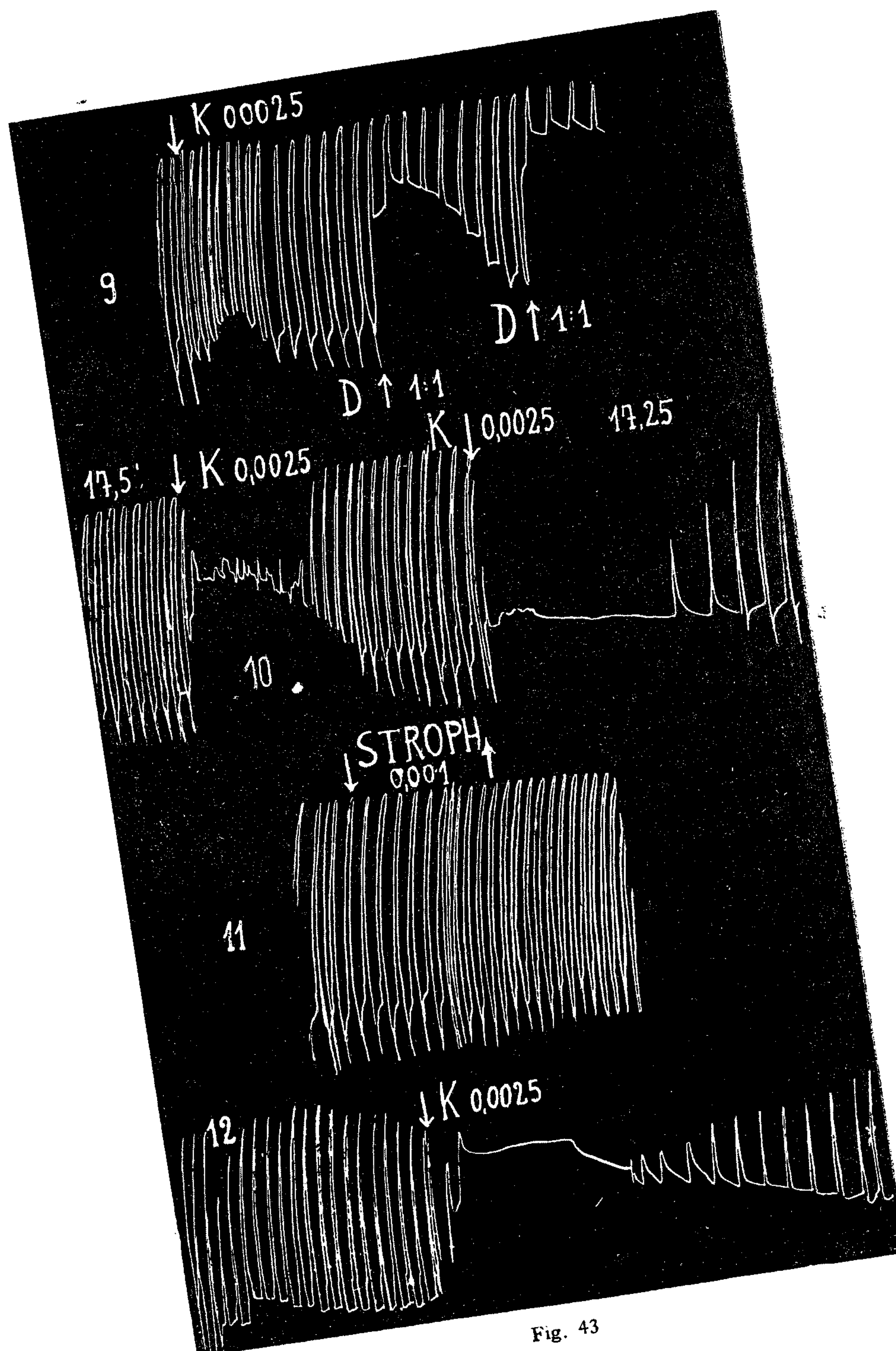


Fig. 42



↓K 00025
9
D↑1:1
D↑1:1
K↓0,0025
17,25
17,5'
↓K 0,0025
10
↓STROPH↑
0,001
11
12
↓K 0,0025

Fig. 43

Experienţa 47

Ileon de iepure. Tyrode, 38°. Timp, 30".
1 şi 2) Acţiunea Ach (5 γ, 20γ, 50 γ). După fiecare se schimbă lichidul (+).

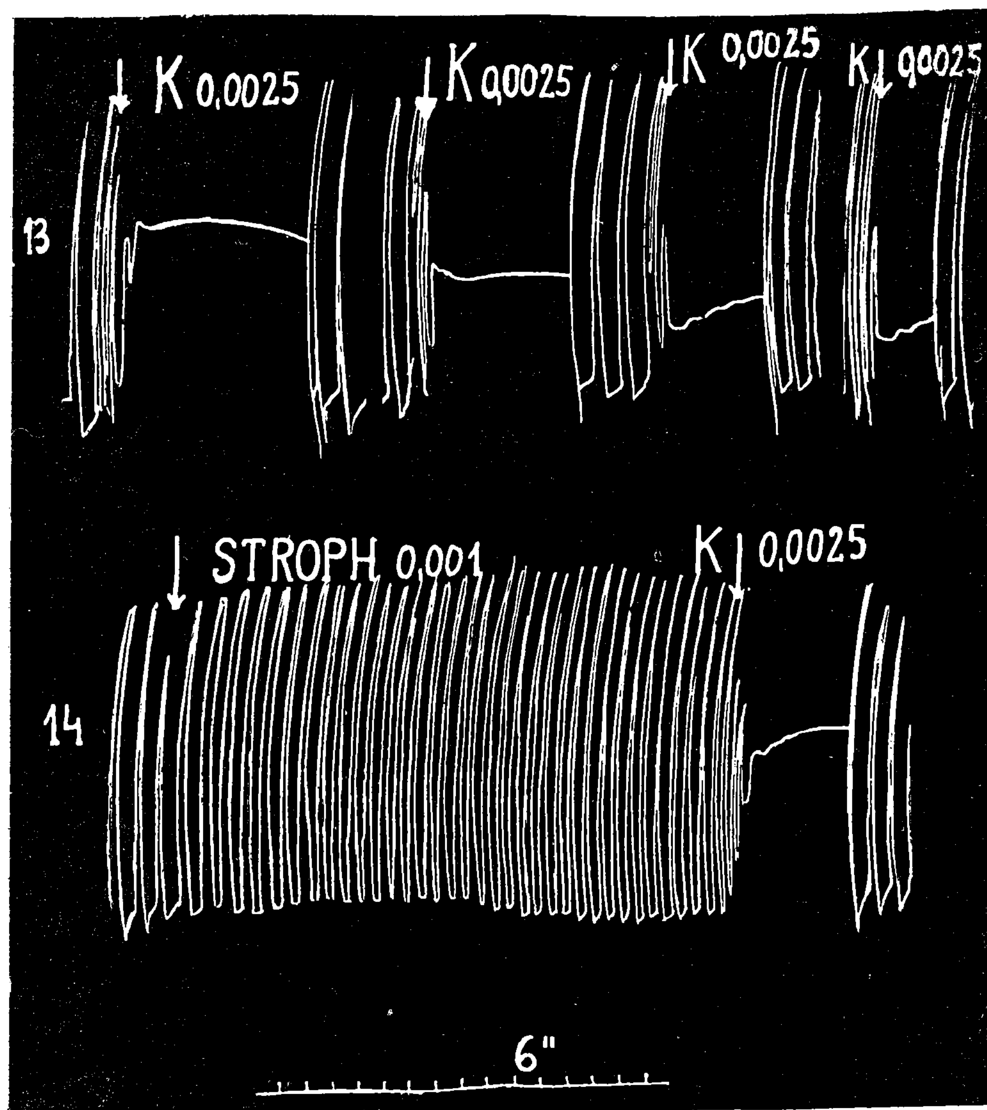


Fig. 44

3—5 cm³ de infuzie D 1 : 1 provoacă o inhibiţie persistentă a intestinului. Se schimbă lichidul (+): tonusul se ridică progresiv şi foarte intens. După D, Ach în doză de 1 γ produce o excitaţie mai intensă şi mai prelungită decît dozele de 5 γ şi 10 γ înainte de D.

După schimbarea lichidului, efectul Ach dispare, dar tonusul ridicat produs de digitală persistă la aceeaşi înălţime. Apoi tonusul revine la nivelul iniţial şi contracţiile ritmice reapar. Hiperreactivitatea la Ach persistă: 5 γ Ach produc o contracţie mult mai intensă decît 50 γ înainte de D.

După 8 minute, reactivitatea la Ach scade, după alte 8 şi 13 minute, constatăm că sensibilitatea la Ach a scăzut progresiv. După spălare (+), tonusul începe să se ridice şi organul devine hipersensibil la Ach.

Tonusul rămîne ridicat mult timp ca şi hipersensibilitatea la Ach. 5 γ Ach produc o contracţie imensă. 1 γ Ach produce o contracţie tot aşa de intensă ca 50 γ înainte de D. Intestinul este sensibil chiar la dozele de 0,1 şi 0,01, în timp ce înainte de digitală doza minimă la care era sensibil a fost de 5 γ.

Infuzia de digitală are o acţiune complexă. În rezultatele obţinute, avem de înregistrat efectele glucosizilor activi, care sînt identice cu acelea ale strofantinei şi digitalinei şi efectele altor substanţe, care se găsesc în infuzie. Atribuim acţiunea inhibitoare a infuziei de digitală asupra intestinului, substanţelor străine de glucosizi activi. După spălare, intestinul se eliberează repede de aceste substanţe, pe cînd glucosizii activi ai digitalei rămîn activi şi încep abia atunci să-şi exercite acţiunea. După spălare, tonusul se ridică progresiv şi se menţine ridicat mult timp. Acest fenomen este datorit acţiunii glucosizilor activi din digitală. În acelaşi timp, odată cu eliberarea organului de substanţele străine, el devine hiperreactiv la acetilcolină. Conchidem că digitala favorizează acţiunea acetilcolinei.

B. REZULTATE GENERALE ŞI INTERPRETARE

Glucosizii activi din infuzia de foi de digitală au desigur aceeaşi acţiune ca şi strofantina şi digitalina. Dar rezultatele cercetărilor se complică, datorită acţiunii altor substanţe din infuzie, care foarte probabil, au o acţiune de împiedicare asupra Ach şi Adr. După cum, în doza pe care o întrebuinţăm, predomină acţiunea favorizantă a glucosidului digitalic sau acţiunea de împiedicare a celorlalte substanţe faţă de Ach şi de Adr, obţinem o favorizare sau o împiedicare a acţiunii acestor substanţe.

În ce priveşte acţiunea favorizantă a glucosizilor digitalici faţă de ionul Ca şi de ionul K, substanţele străine din infuzie nu împiedică această acţiune; ca şi strofantina, digitalina şi hellebrina, infuzia de digitală favorizează pînă la o anumită doză, mai mult ionul Ca decît ionul K. Cu aceste din urmă doze, acţiunea ionului K se inversează: din inhibitor, el devine excitator, caracter foarte important din punct de vedere terapeutic.

Aceste cercetări experimentale arată că infuzia de foi de digitală, preparată cu pulberea de *Digitalis purpurea* a Institutului farmaceutic al Ministerului Sănătăţii, este foarte activă. Cercetările experimentale concordă cu rezultatele clinice obţinute în Institut, care au arătat şi ele că această infuzie este foarte eficace.

IV. CERCETĂRI DE «FARMACODINAMIE NESPECIFICĂ» ASUPRA ACȚIUNII GLUCOSIZILOR DIN *PERIPLOCA GRAECA* [1])

Aceste cercetări au fost întreprinse în Institutul de fiziologie normală și patologică de colaboratoarea noastră Silvia Simionescu, sub conducerea noastră și pe baza principiilor «farmacodinamiei nespecifice».

A. DATE REZULTATE DIN CERCETĂRI ANTERIOARE

Periploca face parte din familia Asclepiadaceelor. Scoarța conține un glucosid activ (*periplocina*, $C_{30}H_{48}O_{12}$). Principiul activ al acestei plante a fost extras pentru prima dată de prof. Eduard Lehmann de la Universitatea din Tomsk în 1897, planta fiind recoltată din Caucaz.

În 1923, fabrica Merck extrage un glucosid activ, pe care îl denumește *periplocină*.

W. A. Jacobs și Hoffmann, în 1926, întrebuințează un produs pe care l-au denumit *Periplocymarin*, care se aseamănă cu Cymarinul.

În anul 1927, T. Solacolu, A. Mavrodin și G. Hermann și-au început cercetările lor asupra extragerii produsului activ din *Periploca graeca* și a acțiunii sale farmacodinamice.

Planta a fost recoltată de autori în pădurile din Delta Dunării și de la Ecrene.

Principiul activ a fost extras din scoarța plantei prin metoda lui Lehmann, modificată de acești autori. Primele cercetări farmacodinamice au fost făcute în Laboratorul de fiziologie al Institutului clinico-medical (prof. Danielopolu) și au fost continuate în colaborare cu prof. Solacolu și prof. Băltăceanu, precum și în Institutul de Fiziologie al Facultății din Cluj, sub direcția prof. Benetato.

Am căutat să cercetez într-o cît mai largă măsură literatura străină privitoare la acțiunea biologică a periplocinei.

În tratatul prof. M. P. Nikolaev, găsim următoarele indicații:

---

[1]) S. Simionescu.

În U.R.S.S., *Periploca graeca* creşte pe malul Mării Negre. Periplocina este un glucosid al periplocei în formă de cristale subţiri, aciculare, fără culoare, transparente, solubile în 125 părţi apă, cu un gust extrem de amar. Se injectează intravenos şi subcutan, în doză de 0,3—1 mg în soluţii izotonice de NaCl sau de glucoză.

Formula sa chimică este $C_{36}H_{56}O_{12}$.

Unii autori au întrebuinţat în locul substanţei pure, un preparat galenic: infuzie de 10% din tulpina de *Periploca graeca* tăiată în bucăţi mici. Autorii administrează 3—4 linguriţe pe zi, timp de 5 zile, şi constată o ameliorare a insuficienţei cardiace, rărirea pulsului, dispariţia neregularităţilor ritmului inimii, creşterea presiunii sanguine şi mărirea diurezei. Medicamentul nu produce nici un efect dezagreabil (greaţă, vărsături, diaree). Autorii conchid că această plantă merită să fie studiată mai bine din punct de vedere chimic.

Mac Keith, lucrînd cu produsul Merck, determină ca doze letale pe kg de animal: 25 mg pentru broască, 10 mg pentru iepure, 2,5 mg pentru pisică, 320—480 mg pentru şoarece. Substanţa ridică presiunea sanguină. Lucrînd pe inima izolată de broască şi de iepure, autorul obţine o mărire a amplitudinii contracţiilor şi o accelerare a ritmului, iar în cantitate mare, oprirea în diastolă.

Solacolu, Băltăceanu, Vasiliu şi Hermann, în cercetările întreprinse mai întîi în laboratorul prof. Danielopolu şi pe urmă în laboratorul prof. Băltăceanu, cercetînd acţiunea cardio-vasculară a glucosidului extras de T. Solacolu, Mavrodin şi G. Hermann (din scoarţa plantei *Periploca graeca* recoltată de la Ecrene), ajung la rezultatele următoare:

Cantităţile mici de glucosid (1/2—1 mg) nu au nici o acţiune vasculară. Doza de 5 mg de glucosid la un cîine de 14 kg, a ridicat presiunea sanguină şi a micşorat volumul inimii. Cu doze mai mari, se constată tulburări ale ritmului cardiac, după care ventriculul intră în fibrilaţie şi se opreşte.

Glucosidul obţinut de aceşti autori micşorează volumul splinei şi al rinichiului, fenomen care coincide cu efectul hipertensiv. Se constată şi o rărire a mişcărilor respiratorii.

T. Solacolu, Băltăceanu şi G. Hermann constată la cîine, după injectarea acestui glucosid, o rărire a ritmului inimii, creşterea presiunii sanguine cu 4—7 cm, micşorarea volumului splinei şi al rinichiului, scăderea diurezei pînă la anurie completă, o fază de apnee, care durează cîteva secunde, apoi bradipnee, cu mărirea amplitudinii mişcărilor respiratorii. După o nouă cantitate de 5 mg, presiunea scade. Se produce apnee, urmată de bradipnee, o vasoconstricţie renală puternică şi oprirea inimii în sistolă.

Hermann a cercetat apoi acţiunea periplocinei pe inima izolată de broască, în Institutul de fiziologie condus de prof. Gr. Benetato. În

prealabil, autorul stabileşte doza minimă letală pentru broască. Doza minimă letală a fost de 10 mg/kg; substanţa are o acţiune de 2 ori şi jumătate mai mare decît periplocina Merck.

Fenomenele toxice se caracterizează la început prin contracţii tonico-clonice ale membrelor posterioare, urmate de o perioadă de imobilizare. Urmează apnee şi oprirea inimii.

Pe inima izolată de broască, Hermann constată următoarele:

În doza de 1/1 000 000 000, glucosidul este inactiv. Activitatea începe la concentraţia de 1/100 000 000 şi ajunge la maximum la o concentraţie între 1/10 000 000 şi 1/1 000 000.

Fenomenele ce se constată sînt: creşterea amplitudinii contracţiilor cardiace şi accelerarea ritmului.

În concentraţii mai mari, periplocina devine toxică (între 1/750 000 şi 1/250 000). Fenomenele constau într-o scădere treptată a contracţiilor, rărire a ritmului şi oprirea inimii.

Doza de 1/100 000 opreşte inima în mod instantaneu.

Autorul conchide din cercetările sale că, în doze netoxice (1/10 000 000—1/1 000 000), periplocina are o acţiune inotropă şi cronotropă pozitivă, iar în dozele toxice: « . . . o acţiune diametral opusă, producînd într-un timp ce variază cu concentraţia glucosidului, oprirea inimii în sistolă ».

Aceste cercetări, spune autorul, îi servesc pentru a interpreta cercetările pe cîine făcute în laboratoarele conduse de prof. Danielopolu şi Băltăceanu. Autorul interpretează astfel rezultatele. După el, creşterea presiunii în urma folosirii dozelor mici şi scăderea ei cu dozele toxice, sînt datorite, nu numai unei acţiuni periferice, « ci şi unui mecanism central ». Hipertensiunea provocată de dozele mici de periplocină ar fi datorită, după autor, şi acţiunii directe asupra muşchiului cardiac.

Lucrînd pe inima intoxicată cu cloroform şi oprită în diastolă, Hermann constată că periplocina readuce foarte repede contracţiile cardiace.

Ulterior, prof. Bălăceanu a cercetat acţiunea periplocinei la oameni cu o presiune arterială normală şi cu hipertensiune (doze de 0,5—1 mg). Cînd presiunea este normală, periplocina nu produce nici o modificare, iar la hipertensivi, scade presiunea arterială.

În anul 1937, Odiseu Apostol şi S. D. Hermann întreprind cercetări asupra acţiunii periplocinei pe 5 aeronaviganţi dintre care 4 piloţi şi un medic (toţi cu presiune arterială mai mult sau mai puţin crescută) şi constată următoarele:

1. Injecţia subcutană este dureroasă din cauza glicerinei în care este dizolvată periplocina. Durerea este însă suportabilă. Se recomandă injecţia intramusculară.

2. Adonidina, în doză mică, mărește excitabilitatea centrilor heterotopi (extrasistole).

Experiența 59 (fig. 50)

Inimă izolată de broască. Ringer.

În doză mare, adonidina (0,002) oprește inima în sistolă, după care organul își reia repede contracțiile, apoi se oprește în diastolă, își reia din nou contracțiile și se oprește din nou în diastolă.

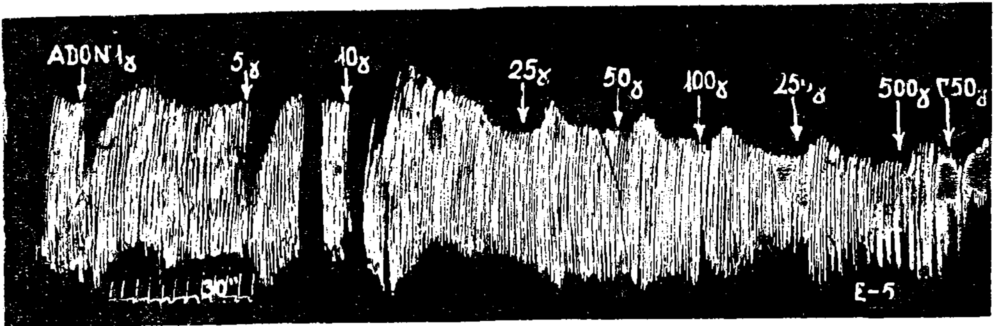


Fig. 49

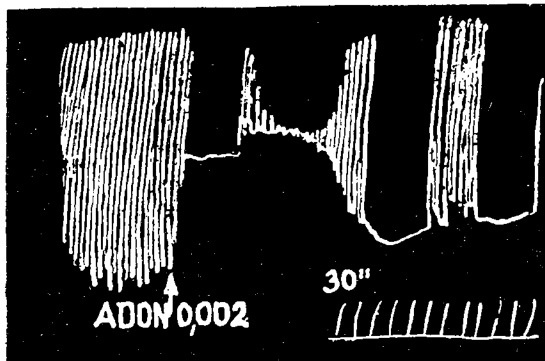


Fig. 50

Rezumat

Dozele mari de adonidină produc oprirea în sistolă (fenomen foarte trecător) și apoi, oprire periodică în diastolă.

Experiența 60 (fig. 51)

Inimă izolată de broască. Ringer.

Dozele mici de adonidină (1 γ) au o ușoară acțiune inotropă negativă. O doză intermediară (10 γ) este indiferentă. O doză mai mare, de 50 γ, are o acțiune inotropă pozitivă progresivă și o acțiune cronotropă pozitivă.

După doza de 500 γ, tonusul creşte uşor.

După doza de 750 γ, creştere pronunţată a tonusului, cu rărirea ritmului. Apoi ritmul se răreşte progresiv, rămînînd sinusal. După altă doză de 750 γ, creştere a tonusului, după care se produce o rărire foarte intensă a ritmului.

Rezuma

1. Acţiune inotropă negativă uşoară a dozelor mici şi acţiune inotropă negativă intensă a dozelor mari.

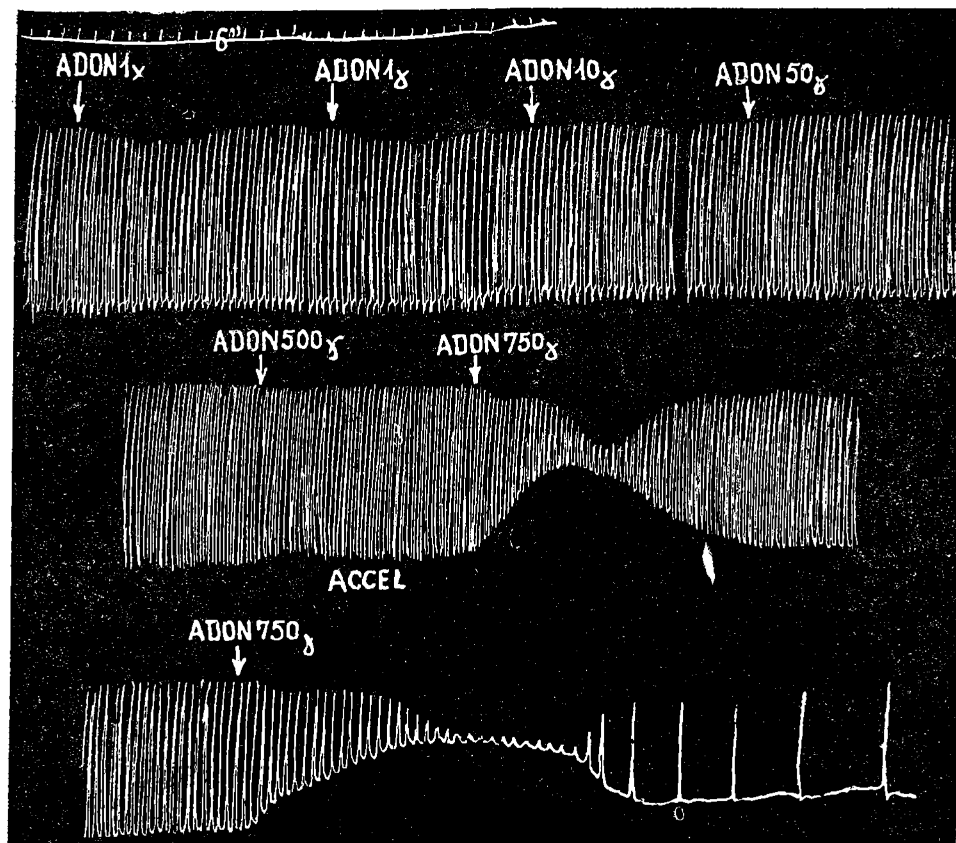


Fig. 51

2. Acţiune cronotropă pozitivă a dozelor mijlocii şi negativă a dozelor mari.

Experienţa 61 (fig. 52)

Inimă izolată de broască. Ringer.

Doza de 1 γ Ach: inhibiţie.

După două doze de 50 γ adonidină, se ridică contractilitatea. Acţiunea inotropă pozitivă a dozelor de 100 γ şi 200 γ este mai slabă. Doza de 0,002 adonidină ridică tonusul, scade amplitudinea contracţiilor şi răreşte ritmul sinusal. După 50 γ adonidină, acţiunea Ach este slabă. Apoi, acţiunea inhibitoare a Ach se intensifică.

Rezumat

1. Adonidina are o acţiune inotropă pozitivă în dozele mici şi mijlocii, iar în dozele mari, apare o acţiune cronotropă negativă şi tonotropă pozitivă.
2. În doze mari adonidina favorizează acţiunea inotropă negativă a Ach.

Experienţa 62 (fig. 53)

Inimă izolată de broască. Ringer.

100 γ adonidină ridică foarte uşor tonusul.

O a doua doză de 100 γ se adiţionează: creştere pronunţată a tonusului şi aritmie extrasistolică. Tonusul rămîne ridicat mult timp şi ritmul se răreşte progresiv.

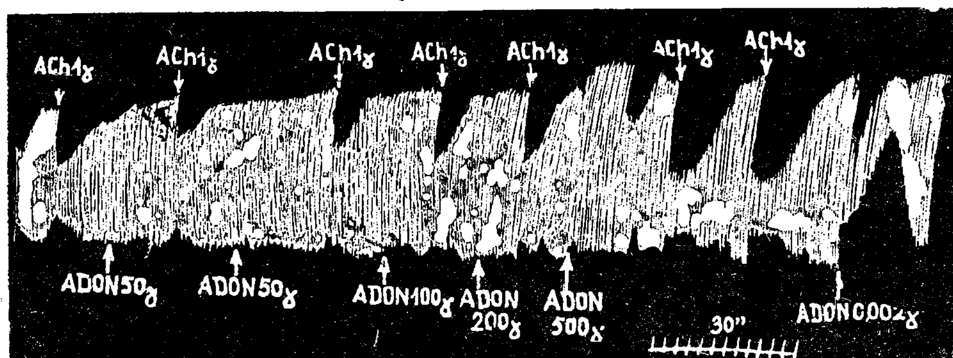


Fig. 52

În acest timp, Adr în doza de 1 γ şi chiar în dozele mari, de 5 γ, 10 γ şi 20γ nu are nici o acţiune. Atropina ridică uşor contractilitatea, dar nu accelerează ritmul.

Din cînd în cînd, inima se opreşte în diastolă. Apoi apare un ritm cuplat şi un ritm mai rar prin bloc auriculo-ventricular.

După o nouă doză de adonidină, de 100 γ, 1 γ de Adr opreşte ventriculul în diastolă. În acest timp, ventriculul răspunde la excitaţia mecanică cu un ac.

După două doze de 0,001 adonidină, se ridică foarte mult tonusul şi scade contractilitatea. Apoi, tonusul revine parţial şi apare un ritm cuplat sau tricuplat, după care inima se opreşte în diastolă.

Rezumat

1. Acţiune tonotropă pozitivă a dozelor mari de adonidină.
2. Acţiune cronotropă negativă a dozelor mari de adonidină.
3. Acţiune batmotropă pozitivă şi dromotropă negativă a dozelor mari.

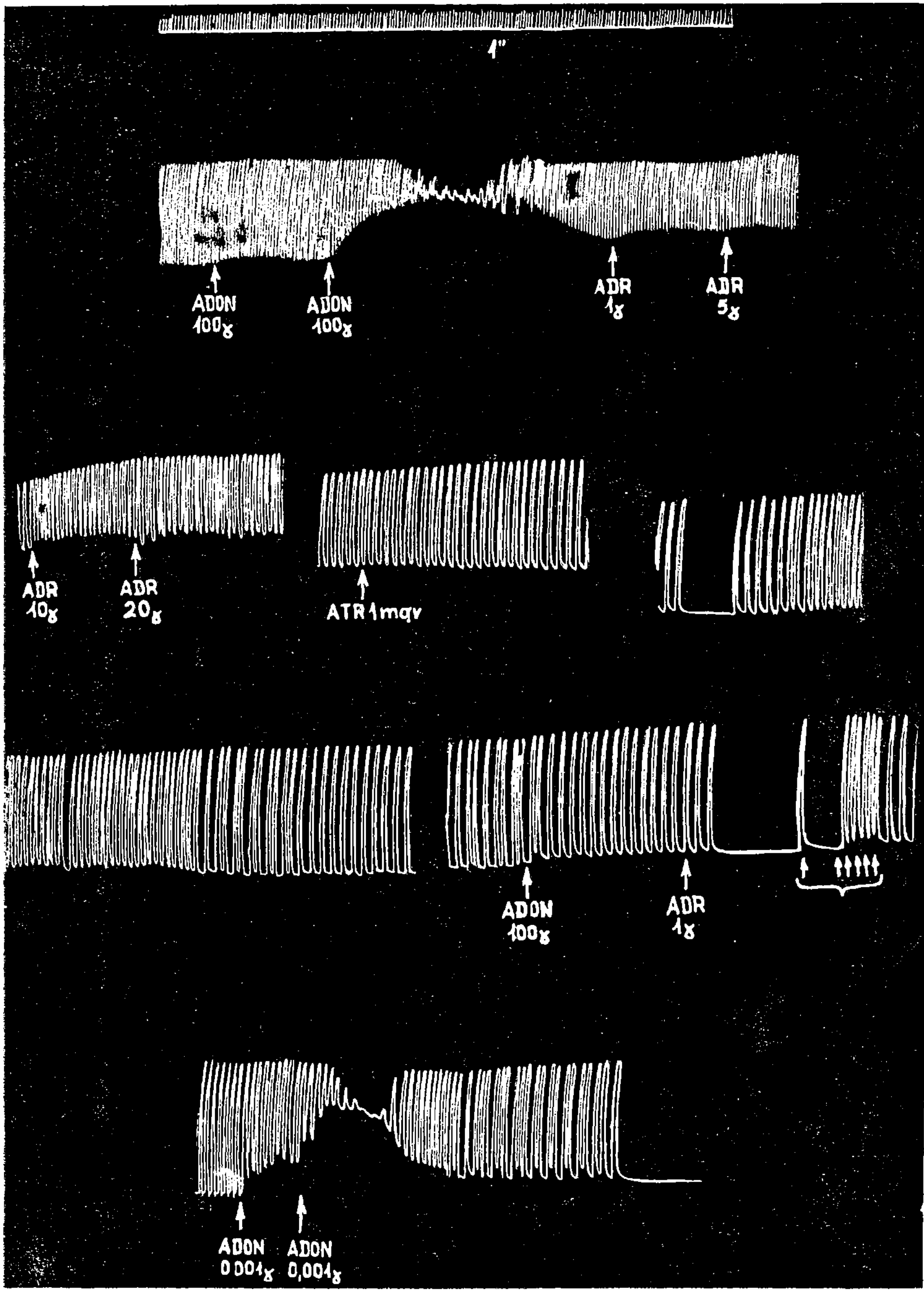

1"
ADON 100γ
ADON 100γ
ADR 1γ
ADR 5γ
ADR 10γ
ADR 20γ
ATR 1mqv
ADON 100γ
ADR 1γ
ADON 0,001γ
ADON 0,001γ

Fig. 53

nidina favorizează mai mult acțiunea Ach decît pe aceea a Adr, și aceasta în dozele apropiate de doza toxică cu acțiune specifică. Adonidina produce în unele experiențe o acțiune tonoinotropă pozitivă (care pentru medicamentele digitalice este datorită acțiunii favorizante față de Sy și Ca), iar Adr aplicată apoi, oprește inima în diastolă. Nu putem întrebuința în terapeutică un medicament care face ca Adr să oprească inima în diastolă.

f) Pe cînd medicamentele digitalice favorizează mai mult acțiunea ionului Ca decît pe aceea a ionului K și inversează acțiunea ionului K (care din inhibitor devine excitator), aproape totdeauna adonidina favorizează mai mult acțiunea ionului K decît pe aceea a ionului Ca și inversează acțiunea ionului Ca (care din excitator, devine inhibitor). Numai în mod excepțional și tranzitoriu, adonidina inversează ușor acțiunea ionului K. Nu putem conta pe aceste experiențe, foarte puțin evidente din acest punct de vedere, și foarte rare, în scopul pe care îl urmărim în terapeutică.

Intervenția ionului Ca joacă un rol din cele mai importante în efectele medicamentelor digitalice în insuficiența miocardică. Am arătat că, în experiențele cu medicamentele ce se consideră ca avînd o acțiune digitalică, *nu putem considera ca atare un medicament care inversează în mod evident acțiunea ionului K*. Pentru aceste motive, credem că adonidina trebuie eliminată din terapeutică.

g) Pe cînd medicamentele digitalice favorizează pe toate organele (afară de țesutul embrionar al inimii) mai mult acțiunea factorilor excitatori decît pe aceea a factorilor inhibitori, adonidina favorizează pe inimă mai mult acțiunea factorilor inhibitori, iar pe intestin, mai mult pe aceea a factorilor excitatori.

h) Adonidina se acumulează mult mai slab decît medicamentele digitalice.

Adăugăm că, dacă am fi studiat comparativ medicamentele digitalice și adonidina, după farmacodinamia clasică, și nu am fi cercetat acțiunea lor nespecifică, nu am fi putut distinge în acțiunea cronodromotropă negativă și tonoinotropă pozitivă faptul că, pentru medicamentele digitalice, ea este nespecifică și pentru *Adonis* este specifică (toxică) și am fi clasat adonidina printre medicamentele digitalice.

Toate aceste fapte ne determină să afirmăm că adonidina este cu totul deosebită ca acțiune de medicamentele digitalice și că nu merită acest nume. Din punct de vedere terapeutic, nu negăm că adonidina poate fi eficace în insuficiența miocardică, dar aceasta numai prin acțiunea sa specifică și cu doze juxtatoxice, care produc aritmie și pe care nu le putem întrebuința. Pe de altă parte, acțiunea cronodromotropă negativă și batmotonoinotropă pozitivă a medicamentelor digitalice (cînd cu aceste medicamente nu se obține un raport armonios între lungirea diastolei și întărirea sistolei), poate fi corectată cu diferite medicamente cu acțiune nespecifică frenatoare, deoarece aceste efecte sînt rezultatul acțiunii nespecifice a medicamentelor digitalice. Efectele cronodrome negative

şi tonoinotrope pozitive ale adonidinei fiind rezultatele acţiunii sale specifice, nu pot fi corijate cu medicamentele frenatoare. Vom da numai exemplul asocierii atropinei (care împiedică acţiunea Ach) şi a cafeinei (care împiedică acţiunea Ach şi a ionului K) în cazurile în care un medicament digitalic a alungit prea mult diastola, fără să întărească suficient sistola. În aceste cazuri, atropina micşorează alungirea diastolei şi măreşte întărirea sistolei. Or, am văzut mai sus că atropina nu face să dispară acţiunea cronodromotropă negativă a adonidinei, în timp ce acţiunea cronodromotropă negativă a medicamentelor digitalice dispare după atropină.

Indicaţiile «farmacodinamiei nespecifice» corespund perfect cu rezultatele terapeutice. Nici un autor nu afirmă că adonidina poate egala acţiunea terapeutică a adevăratelor medicamente digitalice. Cercetînd în literatură rezultatele terapeutice obţinute de diferiţi autori, ne dăm seamă de variabilitatea acestor rezultate. Pe cînd unii autori au obţinut oarecari rezultate în terapeutică, cu adonidină, alţii neagă orice eficacitate. Reiese totuşi un fapt important: *o acţiune diuretică intensă la bolnavii cu edeme.*

Pe scurt, scopul pe care îl urmărim în tratamentul insuficienţei miocardice este de a obţine ceea ce am denumit *raportul armonios între acţiunea asupra ţesutului embrionar al inimii care lungeşte diastola şi ameliorează irigaţia sanguină miocardică şi acţiunea asupra ţesutului miocardic adult care ridică forţa contracţiei cardiace.*

Acest efect, obţinut în mod foarte evident cu medicamente digitalice în doze netoxice (atunci cînd degenerescenţa miocardică nu este prea înaintată) nu se poate obţine cu adonidină decît în doze juxtatoxice, pe care nu le putem întrebuinţa.

VI. CERCETARI DE «FARMACODINAMIE NESPECIFICA» ASUPRA ACŢIUNII CONVALLAMARINEI[1])

Cercetările asupra acţiunii convallamarinei au fost făcute de cercetătoarea noastră S. Simionescu, sub conducerea noastră, în Institutul de fiziologie normală şi patologică. Ele au fost întreprinse pe baza principiilor «farmacodinamiei nespecifice».

A. DATE REZULTATE DIN CERCETĂRILE ANTERIOARE

Convallaria majalis face parte din familia Liliaceelor. Conţine doi glucosizi activi: *convallamarin* şi *convallarin*. În afară de aceştia, s-a mai extras un alcaloid, *maialin* (dubios).

Convallarina are formula $C_{36}H_{62}O_{11}$, iar convallamarina, $C_{23}H_{44}O_{12}$.

Prin hidroliză acidă, convallamarina se dedublează în glucoză şi *convallamaretin*, iar *convallarina*, în glucoză şi *convallaretin*.

Din *Convallaria majalis* s-a izolat în 1929 un glucosid cristalizat (*convallatoxina*), a cărui formulă este $C_{29}H_{42}O_{10}$. Hidroliza scindează convallatoxina într-o moleculă de l-ramnoză şi o moleculă de strofantidină.

Studiul experimental al convallariei a fost făcut pentru prima dată în laboratorul experimental al lui S. P. Botkin, care se afla sub conducerea lui I. P. Pavlov. I. P. Pavlov a întrebuinţat *Convallaria* în lucrarea sa asupra nervilor cardiaci.

Savanţilor ruşi şi nu lui Marmé le aparţine prioritatea şi în cercetarea experimentală şi în cea terapeutică. Lucrarea lui Marmé a apărut în 1867, pe cînd lucrara lui Inozemţev asupra convallariei este din 1861. În acestea sînt citate cercetările anterioare ale lui Maklakov, care a studiat acţiunea convallariei pe animalele cu sînge cald.

Primele aplicaţii terapeutice au fost făcute de elevii şcolii lui Botkin: Simanovski, Troiţki, Bogoiavlenski, Isaev, Ksenzenko şi alţii.

---

[1]) S. Simionescu.

Din frunzele de *Convallaria*, Mihailov, în laboratorul de fitochimie condus de D. G. Kolesnikov al Institutului de cercetări ştiinţifice chimico-farmaceutice din Harkov, a extras produsul amorf denumit *corglicon*. Preparatul a fost mai intens cercetat în laboratorul de farmacologie al aceluiaşi Institut, de M. A. Angorskaia şi apoi studiat şi aplicat în 1951, de M. I. Subov în tratamentul insuficienţei circulatorii. Acest preparat est un medicament cardiac activ care posedă toate calităţile substanţelor din grupul digitalei şi care are acţiunea strofantinei.

M. Voss şi E. Vogt arată că, în afară de convallatoxină, glucosid cu acţiune cardiotonică, se mai găseşte în *Convallaria* un alt glucosid cardiotonic — convallamarina — care a fost preparat foarte pur din rădăcina plantei. Acest glucosid constituie partea cea mai importantă din convallamarina Merk. Formula chimică: $C_{44}H_{70}O_{19}$; convallamarina hidrolizează cu trei molecule de apă, dînd o moleculă de *dihidroconvallarametin*, două molecule de l-ramnoză şi o moleculă de d-glucoză.



$$C_{44}H_{70}O_{19} + 3H_2O = C_{26}H_{40}O_4 + C_6H_{12}O_6 + 2C_6H_{12}O_5$$

În *Convallaria* se găseşte şi un glucosid cu proprietăţile saponinei, *convallarin*.

S. G. Zondek stabileşte doza toxică mortală de convallamarină pură Merk pe broască, la 0,45 mg pentru o broască de 30 g. Florile sînt foarte active: 1 g de flori omoară 300 de broaşte. Autorul bănuieşte că florile mai conţin şi alţi glucosizi activi în afară de convallamarină. Rădăcina şi frunzele de *Convallaria* au numai jumătate din activitatea florilor; este probabil că ele conţin numai convallarin inactiv. Zondek recomandă să se întrebuinţeze florile sub formă de extract apos, tinctură alcoolică, aceasta din urmă fiind cea mai rezistentă. Inima omului este mai puţin sensibilă decît inima de broască.

T. Gordanoff şi C. L. Daum arată că, în cercetările lor cu *Convallaria majalis dialisata* (Lima), care conţine 1 mg de glucosid pe 1 g de substanţă, obţin o mărire a sistolei pe inima de broască. Acest preparat ridică presiunea sanguină şi este diuretic. Autorii recomandă acest medicament ca înlocuitor al digitalei.

În cercetări experimentale, s-a arătat activitatea *convallamarinei* şi a *convallarinei*, ambele avînd o acţiune însemnată asupra inimii.

Convallarina este de 7-10 ori mai toxică decît convallamarina. Doza letală de convallarină este de 1 350 de ori mai mare pe cale bucală decît pe cale intravenoasă. Glucosizii specifici din *Convallaria* par să se distrugă mai repede decît alţi glucosizi digitalici. Pe inima izolată de broască, aceşti glucosizi opresc inima în sistolă, fenomen reversibil dacă nu se întrebuinţează o doză prea mare.

Intensitatea de acțiune a glucosizilor Convallariei depinde de conținutul în Ca a lichidului Ringer. În cercetările pe iepure, autorul obține o rărire a ritmului, o creștere temporară a debitului cardiac și o creștere a presiunii sanguine. Debitul cardiac în alte experiențe este scăzut. Presiunea sanguină ar fi datorită unei vasoconstricții periferice. În terapeutică, autorul recomandă 1 000-4 000 de doze de broască din preparatele de *Convallaria*, în timp ce 100-200 de doze de digitală sînt suficiente. Această diferență se explică printr-o resorbție dificilă și printr-o degradare rapidă a medicamentului.

Cercetările pe inima de broască asupra acțiunii *Convallatoxinei* au arătat că această substanță are calitativ aceeași acțiune asupra inimii ca și strofantina, pe care o întrece în activitate. Doza letală la pisică, în injecție intravenoasă, este de 0,077 mg pe kg de animal. Efectul cumulativ este slab. În adevăr, glucosidul nu se mai găsește după 24 de ore în inimă.

K. D. Ssargin și V. V. Vasilieva publică în 1940 cercetările lor asupra convallenului, care conține în concentrația de 25% convallatoxină (sol. în cloroform), restul fiind alcătuit din alți glucosizi. Convallenul este reținut în organism relativ puțin (7-9 zile după injecția subcutanată la pisică). Acest medicament are, așadar, o putere mică de acumulare.

A. D. Turova examinează activitatea și toxicitatea *adonilenului, convallenului, diginormului* și *gitalenului*. Preparatele cele mai active sînt adonilenul și convallenul; cele mai toxice, diginormul și gitalenul. Valoarea lor terapeutică este în ordinea următoare: adonilen, convallen, gitalen, diginorm.

S. I. Ordynski studiază cu o metodă personală acțiunea *convallarinei* și a *convallamarinei* pe auriculul izolat. Aceste substanțe măresc forța contracției cardiace.

V. I. Savrashnov întreprinde cercetări pe inima de iepure curarizat, la care se administrează intravenos și *per os* infuzia de *Convallaria* și obține un efect tonoinotrop pozitiv și în majoritatea cazurilor, un efect cronotrop negativ. Cu infuzia preparată din *Convallaria* din Extremul Orient, efectele sînt mult mai intense decît cu *Convallaria* din alte părți.

În tratatul de farmocodinamie sovietic al prof. Nikolaev, găsim asupra *Convallariei*, următoarele indicații. Principalul glucosid conținut în plantă este convallatoxina. Un g de plantă uscată trebuie să conțină 120 de unități. Un mg de *Tinctura convallariae* trebuie să conțină 12 unități. Convarsidum (sinonim cu convalenul) este un extract apos de glucosizi din *Convallaria* din flori proaspete sau uscate. El conține pe un g de extract, 250 de unități.

A. Franca studiază acțiunea stricninei și a principiului activ din Convallaria asupra inimii normale și asupra inimii în degenerescență grasă. Ritmul inimii de broască sub influența nitratului de stricnină se accelerează la început, apoi se rărește și devine neregulat, prin tulburări de conductibi-

litate. Fenomenele sînt mai evidente pe inimi degenerate. Convallamarina şi convallarina produc la început o rărire, apoi o accelerare, o întărire a sistolei şi o mărire a excitabilităţii. Fenomene mai accentuate pe miocardul degenerat.

Maria Niculescu şi Petre Niculescu studiază valoarea diferitelor medicamente digitalice, printre care şi a *Convallariei* şi constată, printr-o metodă personală, că mai ales *Convallaria* se distinge prin lărgimea zonei de maniabilitate terapeutică.

S-a studiat acţiunea convallamarinei asupra streptococului hemolitic cultivat în ser sau bulion şi s-a observat o creştere în lanţuri anormal de lungi în cultură. Tratamentul cu convallamarin micşorează virulenţa streptococului la şoareci.

Wilhelm Wiechowscki arată că inima de broască este mai sensibilă la *Convallaria* decît inima omului.

În cercetările pe cardiaci, Roch nu obţine nici un efect cardiotonic şi diuretic cu *Adonis vernalis* şi cu *Convallaria majalis*. În cazurile cercetate de autori, nu s-a produs nici un efect asupra frecvenţei ritmului, presiunii sanguine şi diurezei. La doi bolnavi, aceste medicamente au accelerat ritmul şi a accentuat aritmia. La trei bolnavi, pe care autorii au studiat comparativ digitala şi *Convallaria*, s-a constatat că aceasta din urmă nu are nici o acţiune.

H. M. Marvin cercetează pe cardiaci extractul fluid din rădăcina de *Convallaria*, întrebuinţînd 5—15 cm^3 pe zi. Numai 2 din 12 cazuri de fibrilaţie auriculară au fost ameliorate. Medicamentul a produs greaţă în 9 cazuri, vărsături în 6 şi diaree în 6. Contractilitatea inimii s-a mărit sensibil numai în 6 cazuri. Presiunea sanguină nu este influenţată. Unda T s-a inversat în 3 cazuri din 8. Digitala este mult superioară.

Ch. Laubry întrebuinţează convallamarina la cardiaci în injecţii intravenoase, şi obţine rezultate excelente, comparabile cu cele obţinute cu ouabaină şi digitalină. Injecţiile trebuie făcute zilnic şi continuate cît timp este necesar.

A. Dumas şi colaboratorii săi întrebuinţează convallamarina într-un caz de sistolie ireductibilă cu intoleranţă pentru preparatele digitalice. Convallamarina întrebuinţată timp de 10 zile a ameliorat în mod pronunţat asistolia. Într-un al doilea caz de asistolie cu pleurezie cardiacă recidivantă, la care digitala şi ouabaina produceau ritm cuplat, convallamarina a făcut să dispară complet fenomenele de asistolie.

Laignel-Lavastine a tratat cu convallamarină un caz de insuficienţă cardiacă ireductibilă la digitalină şi ouabaină. Rezultatele obţinute cu convallamarină sînt excelente. Dar convallamarina nu a sensibilizat inima pentru digitală sau ouabaină.

Bruno Weickner publică observaţiile a 15 cardiaci decompensaţi trataţi cu convallatoxină Hoffmann La Roche, care conţine pe 1 cm^3 0,25-

0,5 mg. Medicamentul este foarte eficace. El produce o rărire a ritmului inimii și a mișcărilor respiratorii și dispariția edemelor, precum și o diureză abundentă. Acțiunea convallamarinei seamănă cu acțiunea K-strofantinei, dar este nevoie de o cantitate de 2—3 ori mai mare. Cu toate că Fromhers și Welsch au constatat pe animal lipsa de acumulare, Bruno Weickner a constatat fenomene de acumulare la om. Ca și strofantina, convallatoxina este iritantă a țesuturilor conjunctive în injecție subcutanată.

Aubertin s-a servit în terapeutică de convallatoxină. Autorii susțin că acest glucosid, ar fi de 20 de ori mai activ decît covallamarina și superior chiar ouabainei. Au întrebuințat 1/3—1/4 mg în injecții intravenoase. În insuficiența ventriculară stîngă progresivă la hipertensivi, rezultatele au fost variabile. Rezultate bune sau mediocre în leziunile mitrale cu insuficiență, bune în cazurile de insuficiență cardiacă a miocarditei cronice fără hipertensiune și în special în cazurile în care exista și o fibrilație auriculară, bune în cazurile de insuficiență ventriculară dreaptă. Autorii au observat că medicamentul rărește ritmul, fără a exagera excitabilitatea cardiacă, cum face digitala. Micșorează conductibilitatea. Autorii au avut impresia că acest medicament accentuează subicterul la asistolici, ceea ce ar dovedi toxicitatea sa.

Pierre Thomas, întrebuințînd convallatoxina în insuficiența miocardică, constată că acest medicament este foarte eficace. El ameliorează simptomele funcționale (dispnee, anxietate, opresiune precordială), rărește și regularizează ritmul, întărește contracția cardiacă, crește cantitatea de urină. Volumul ficatului scade și edemele dispar. Acțiunea acestui medicament este însă de scurtă durată. El pare indicat în «formele dispneice» ale insuficienței cardiace.

Günther Hauke întrebuințează un preparat care conține toți glucosizii din Convallaria. Acest medicament este indicat în tratamentul insuficienței cardiace ușoare sau mijlocii.

W. W. Swerew studiază acțiunea terapeutică a convallenului și consideră acest medicament tot atît de eficace ca și strofantina. Convallenul micșorează excitabilitatea și conductibilitatea, producînd astfel o ameliorare a capacității de contracție a miocardului și rărire a pulsului. Medicamentul are o acțiune diuretică, precum și o acțiune calmantă asupra sistemului nervos.

Straub a lucrat cu un extract obținut tratîndu-se cu hidroxid de fier coloidal, un extract apos de Convallaria, extract numit *convallan*, care ar conține 20 % convallatoxin și 80% un «complex de convallamarin». Convallanul ar conține 4 000—8 000 de doze de broască pe gram. Din punct de vedere terapeutic, convallanul se plasează între digitalină și strofantină. Buttner arată că doza minimă activă este de 3 000 U broască, că se pot administra zilnic 12 000 U, că doza maximă este de 20 000 U și că acest medicament nu se acumulează

şi poate fi întrebuinţat îndelung, chiar după digitală. Autorul arată de asemenea că, din punct de vedere calitativ, acţiunea convallanului se aseamănă cu aceea a digitalei şi a strofantinei, avînd avantajul că dozele mici provoacă o diureză abundentă, fără a influenţa conductibilitatea.

Bazaţi pe această din urmă observaţie, autorii întrebuinţează convallanul în insuficienţa cardiacă asociată cu bloc auriculo-ventricular sau cu bloc de ramură de diferite grade şi obţin rezultate evidente în cazurile în care digitala este contraindicată.

Autorii au întrebuinţat convallanul şi în foarte multe alte cazuri de insuficienţă cardiacă cu sau fără leziuni valvulare şi fără bloc. Rezultatele au fost destul de bune, dar « nu mai bune şi deseori chiar nu atît de bune ca cele obţinute cu digitală ». Din două cazuri de nefroză lipoidică tratate cu convallan, într-un singur caz au dispărut edemele.

S-a cercetat acţiunea convallenului care este extras din tulpina de lăcrămioară. Medicamentul are o acţiune analogă cu aceea a digitalei. Micşorează excitabilitatea, ameliorează capacitatea de contracţie, răreşte ritmul şi îl regularizează temporar. Măreşte diureza, fenomen care ajunge la maximum după 3-4 zile. Are proprietăţi calmante asupra sistemului nervos. Convallanul se acumulează.

B. CERCETĂRI PERSONALE

Am uzat de aceeaşi tehnică ca în cercetările cu medicamentele descrise în paragrafele anterioare. Am întrebuinţat convallamarina Merck. Rezultatele pe care le-am obţinut nu privesc decît convallamarina. Am spus în introducere că s-a extras în laboratorul de cercetări chimico-farmaceutice din Harkov (sub direcţia lui K o l e s n i k o v) din foile de *Convallaria, corgliconul,* care, întrebuinţat de M. S. S u b o v, s-a arătat a avea acţiunea strofantinei.

Experienţa 70 (fig. 60)

Inimă izolată de broască. Ringer.

Conv. în doză mică inhibă contractilitatea. În doză mai mare, produce un efect difazic: într-o primă fază, scade contractilitatea şi în a doua, măreşte tonusul. Adăugarea de o cantitate mare de conv. opreşte inima în sistolă.

Rezumat

Convallamarina ridică tonusul numai în doză mare. În doză foarte mică, este inhibitoare a contractilităţii. În doză foarte mare, se produce oprire în sistolă.

Experienţa 71 (fig. 61)

Inimă izolată de broască. Ringer.

Conv. în doza de 0,001 ridică tonusul şi provoacă extrasistole (creşterea excitabilităţii centrilor heterotopi). În doze şi mai mari, ridică tonusul şi opreşte ventriculul în sistolă. În aceste doze: acţiune cronotropă negativă. Ventriculul este inexcitabil mecanic (excitaţie cu un ac, masa , al inimii).

Rezumat

Acţiune tonotropă pozitivă şi cronotropă negativă numai în doze foarte mari, vecine cu doza toxică.

Experienţa 71 bis

Inimă izolată de broască (inimă foarte mare, care se contractă violent). Ringer. Doze repetate de 0,001, 0,002, 0,002, 0,002, 0,004 g conv. ridică la început numai contractilitatea şi apoi ventriculul se opreşte în sistolă (dar auriculul se contractă). După

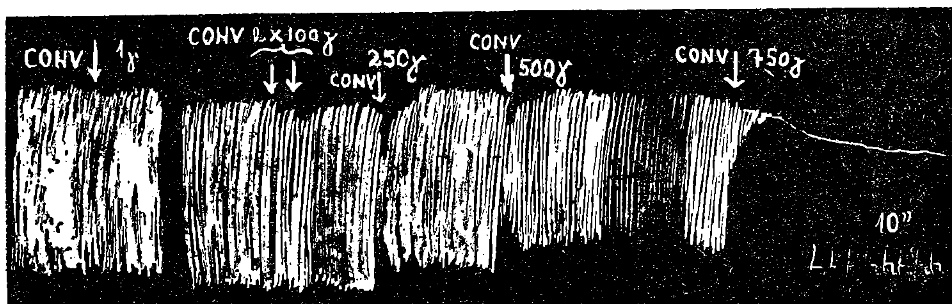


Fig. 60

puţin timp, reîncep contracţiile. O nouă doză de 0,002 g conv. opreşte din nou ventriculul în sistolă (auriculul se contractă).

Reîncep contracţiile, tonusul menţinîndu-se ridicat. După 0,008 g conv., ventriculul se opreşte în sistolă şi revine progresiv şi îşi reia contracţiile, apoi se opreşte în diastolă, care se accentuează din ce în ce mai mult. Inima ia forma unui balon. Din cînd în cînd, apar contracţii izolate sau tricuplate. Noi doze de conv. (3×0,002 g) ridică temporar tonusul, după care inima se opreşte în diastolă. Auriculul nu se mai contractă. Repetăm experienţa cu 2×0,004 g conv., obţinînd acelaşi rezultat. Excitaţia mecanică are efect pozitiv.

Rezumat

Acţiune inotropă şi tonotropă pozitivă. Dozele mari opresc inima în sistolă, fenomen care revine foarte repede, organul oprindu-se din cînd în cînd pentru lungi perioade în diastolă.

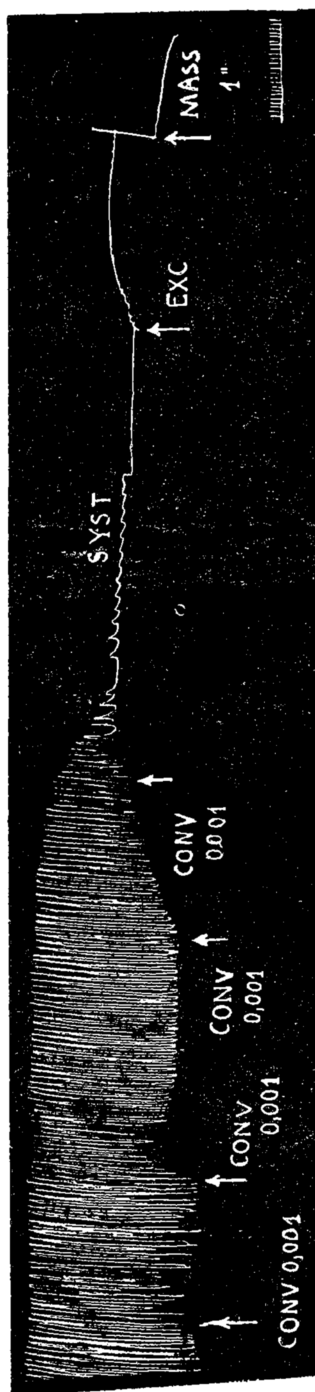


Fig. 61

Experienţa 72 (fig. 62)

Inimă izolată de broască. Ringer.

În doză mică (1—5 γ). conv. produce inhibiţie. În doză mijlocie (50 γ, 75 γ), inhibiţia este mai uşoară. În doza de 150 γ, nici o acţiune asupra contractilităţii. Ritmul se răreşte. Apoi se produce oprirea în diastolă. În doza de 500 γ şi 750 γ, ridică tonusul şi răreşte ritmul, apoi oprire periodică în diastolă. În doza de 0,001, ridicare pronunţată a tonusului, rărire a ritmului. După trei doze de 0,001, oprire în sistolă.

Rezumat

Acţiune inotropă negativă cu doze foarte mici. Dozele intermediare, indiferente asupra contractilităţii, dar acţiune cronotropă negativă. Dozele mai mari, acţiune tonotropă pozitivă şi batmotropă pozitivă, cu oprire periodică în diastolă. Acţiunea tonotropă pozitivă şi cronotropă negativă se produce cu dozele mari, vecine cu dozele toxice.

Experienţa 73 (fig. 63)

Inimă izolată de broască. Ringer.

0,001 conv. ridică tonusul şi provoacă bloc auriculo-ventricular. Ventriculul se opreşte în sistolă, apoi îşi reia contracţiile, mult mai rare. Bradicardia este sinusală, dar nu dispare cu atropină, care dimpotrivă răreşte ritmul. 0,002 conv. produce din nou bloc auriculo ventricular şi ridicare a tonusului, care se termină cu oprirea ventriculului în sistolă (auriculul bate).

Rezumat

Acţiune tonotropă pozitivă şi cronodromotropă negativă cu dozele foarte mari (toxice). Atropina răreşte ritmul în loc să-l accelereze, ceea ce denotă că fenomenele sînt datorite nu unei favorizări a acţiunii Ach, ci acţiunii specifice (toxice) a medicamentului.

Experiența 74 (fig. 64)

Inimă izolată de broască. Ringer.

Dozele mici de conv. produc o rărire a ritmului. Dozele mai mari ridică tonusul și răresc și mai mult ritmul. Apoi, oprire în diastolă. Cu doze foarte mari, oprire în sistolă. În timpul opririi diastolice, ventriculul răspunde excitației mecanice.

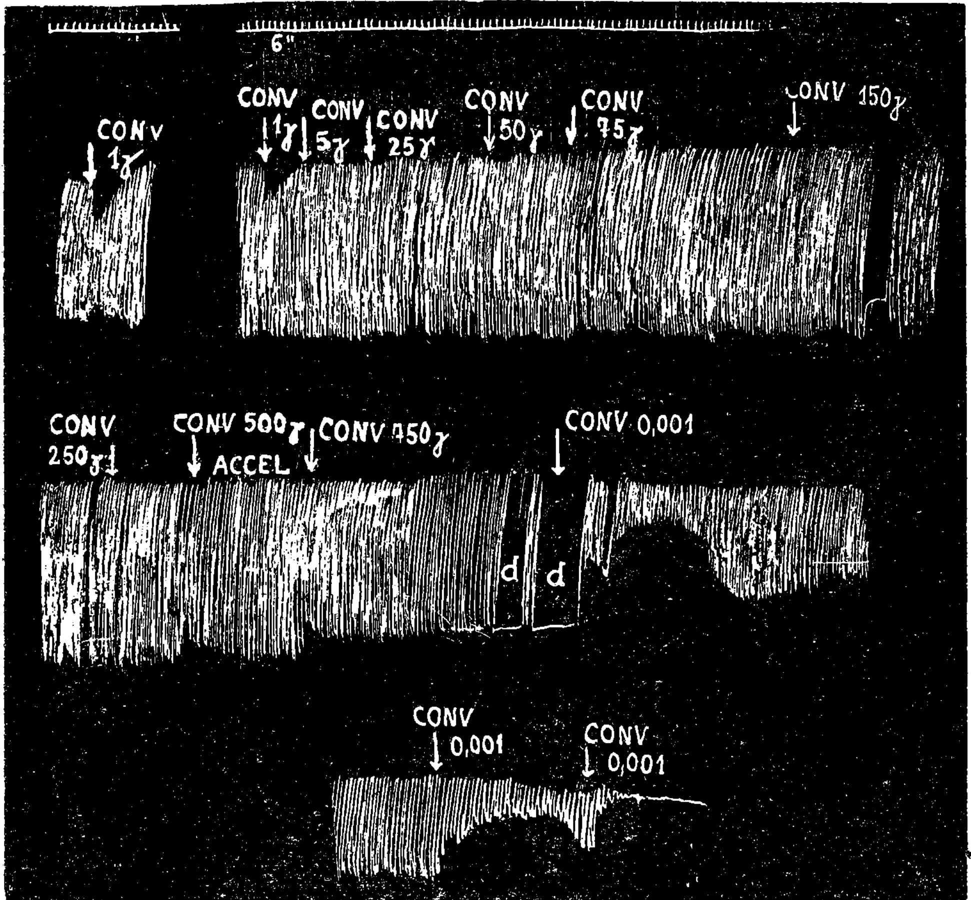


Fig 62

Rezumat

Acțiune conotropă negativă cu doze mici. Acțiune tonotropă pozitivă cu doze foarte mari. Cu doze mijlocii, acțiune tonotropă pozitivă, oprire în diastolă.

Experiența 75 (fig. 65)

Inimă izolată de broască. Ringer.

0,001 γ Ach produce o inhibiție. Se adaugă de 15 ori 100 γ conv. Dozele se acumulează

şi se produce o mărire progresivă a contractilităţii; Tonusul nu se ridică. Pe măsură ce contractilitatea creşte, acţiunea Ach scade. După 1 mg de convallamarină, se ridică tonusul şi contractilitatea. După 4 mg de convallamarină, inima se opreşte în sistolă.

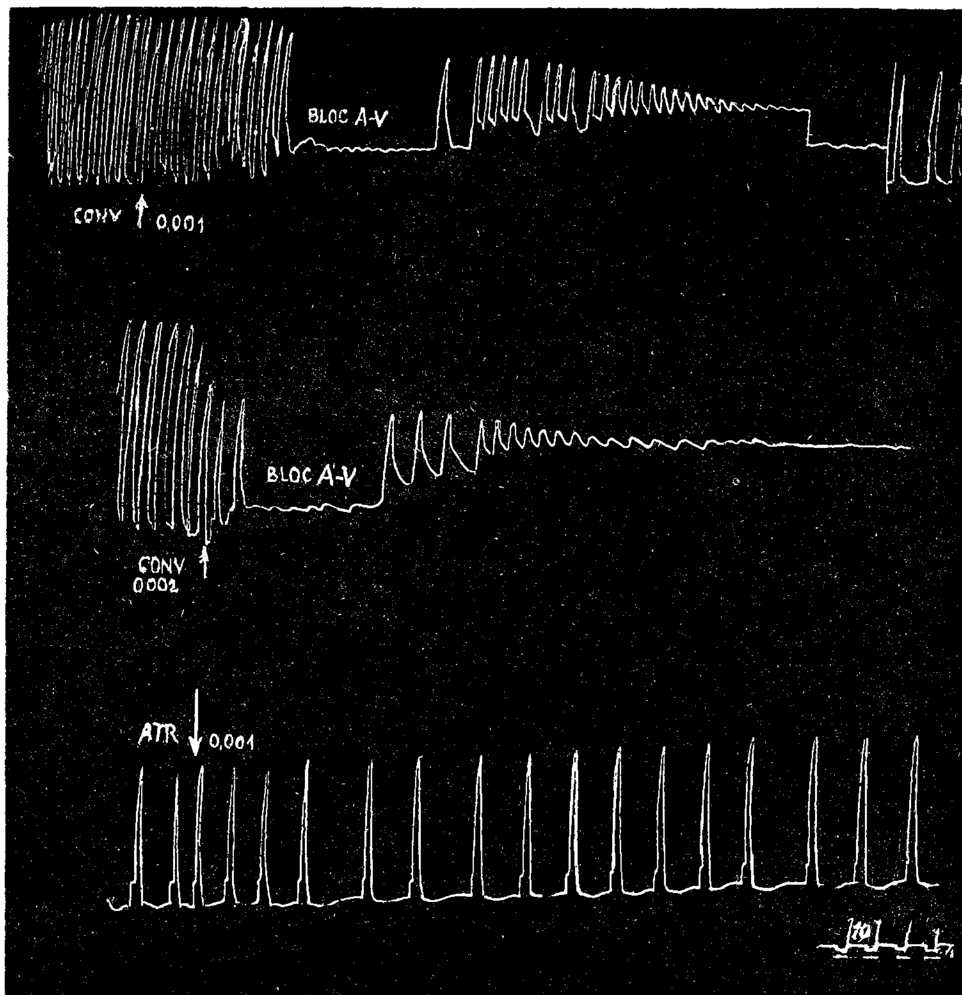


Fig. 63

Rezumat

Convallamarina se acumulează. Acţiune inotropă şi tonotropă pozitivă. După conv. nu se mai observă acţiunea inhibitoare a Ach.

Experienţa 76

Inimă izolată de broască. Ringer.

Doza de 1 γ Adr (amf P) produce o inhibiţie; doza de 2 γ Adr (amf S) produce o

excitație. Se adaugă repetat de două ori, 100 γ și odată 250 γ convallamarină: contractilitatea crește progresiv. După fiecare doză de convallamarină, doza de 1 γ Adr (amf P) devine din ce în ce mai slab inhibitoare și doza de 2 γ (amf S) produce o excitație mai susținută (de mai lungă durată). După 500 γ conv. (care excită inima), 1 γ Adr (amf P) produce o inhibiție mai intensă și 2 γ Adr (amf S), o excitație mai puțin intensă. După doza de 0,002 γ conv., doza de 1 γ Adr (amf P) produce o inhibiție mai intensă și cea

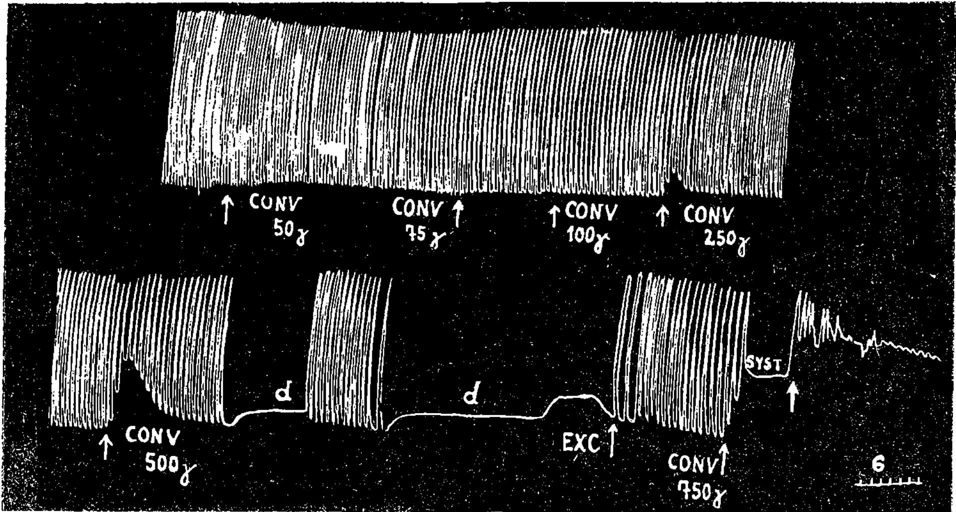


Fig 64

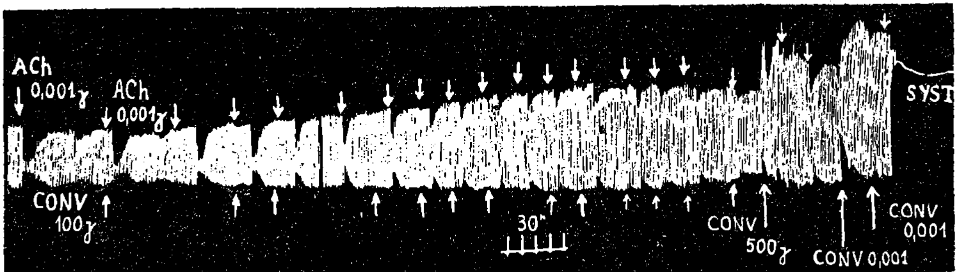


Fig 65

de 2 γ Adr (amf S), o excitație mai slabă. După 2 mg de conv., se produc numeroase extrasistole. După această doză, 1 γ Adr (amf P) oprește inima în diastolă. Doza de 2 γ Adr (amf S) dă naștere unui ritm cuplat, după care ritmul prezintă o bradicardie. Se repetă doza de 2 γ Adr: ritm cuplat. După 3 mg de conv: excitație. După 6 mg de conv: oprire în sistolă. Inima își reia apoi contracțiile.

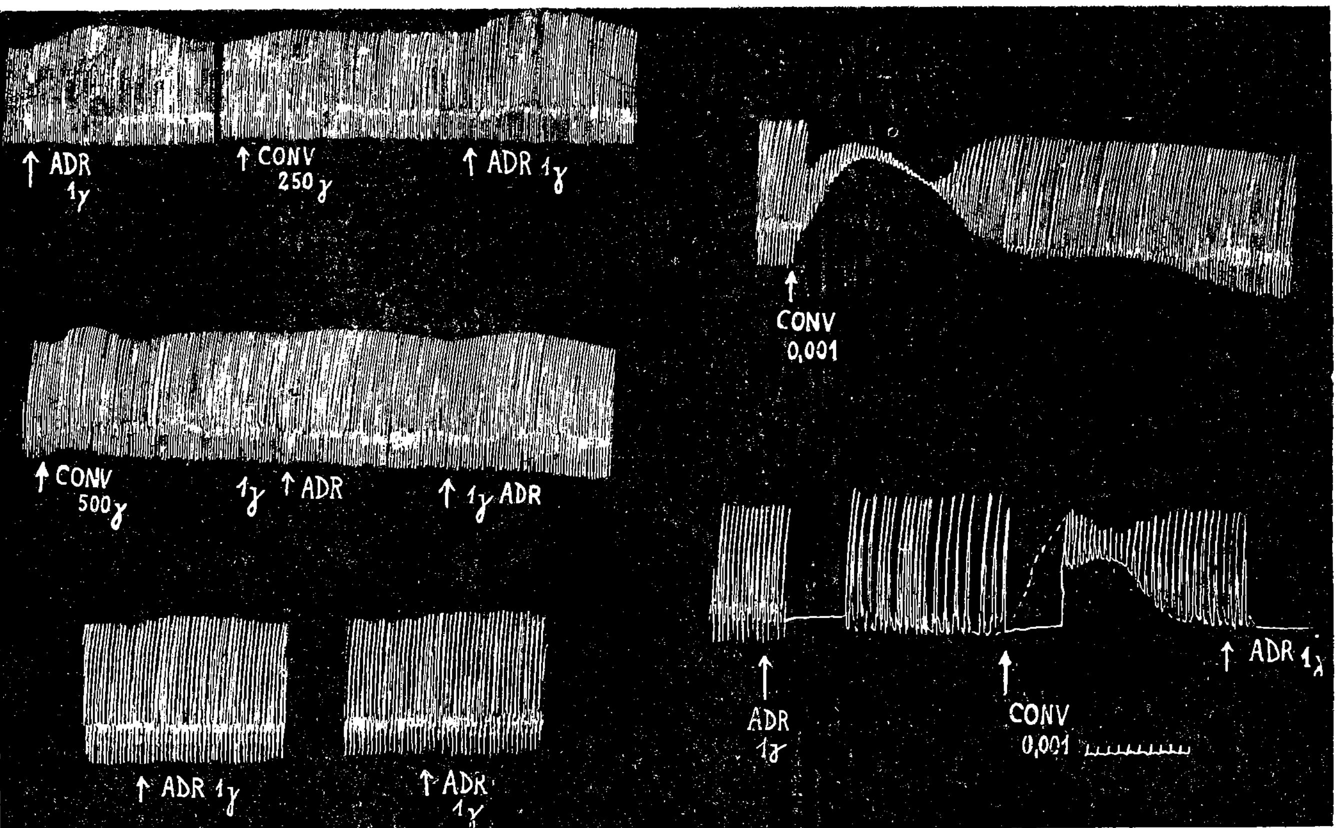

ADR 1γ
CONV 250γ
ADR 1γ
CONV 500γ
1γ ADR
1γ ADR
ADR 1γ
ADR 1γ
CONV 0,001
ADR 1γ
CONV 0,001
ADR 1γ

Fig. 66

Rezumat

Conv. favorizează acţiunea Adr. În doze mari, aproape de doza toxică ea favorizează mai mult acţiunea Ach. După aceste doze, Adr opreşte inima în diastolă. Acţiune batmotropă (ritm cuplat) şi tonotropă pozitivă în doze mari.

Experienţa 77

Inimă izolată de broască. Ringer.

0,2 g Adr produce o excitaţie. După 100 γ conv., aceeaşi doză de Adr (0,2) produce o excitaţie mai mare. Se adaugă de două ori 250 γ şi de două ori 500 γ conv. Contractilitatea inimii creşte progresiv, iar Adr nu mai are nici un efect.

Rezumat

Conv. favorizează şi acţiunea Adr şi pe aceea a Ach, în doze mari mai mult acţiunea Ach. Astfel se explică faptul că după doze mari, Adr nu mai are efect.

Experienţa 78 (fig. 66)

Inimă izolată de broască. Ringer.

1 γ Adr produce o uşoară mărire a contractilităţii. 1 γ Adr după conv. provoacă o mărire a contractilităţii ceva mai accentuată decît înainte de conv. 500 γ conv., ridică tonusul şi contractilitatea. După această doză de conv., 1 γ Adr nu mai are aproape nici un efect. 0,001 conv. ridică tonusul şi apoi ritmul se răreşte. După această doză de conv., 1 γ Adr opreşte inima în diastolă. Ventriculul rămîne însă excitabil mecanic.

Rezumat

Conv. favorizează în doze mici mai mult Adr şi în doze mari mai mult Ach. După doze mari, Adr este inactivă sau chiar opreşte inima în diastolă.

Experienţa 79 (fig. 67)

Inimă izolată de broască. Ringer.

0,004 conv. ridică tonusul şi provoacă extrasistole. Inima este insensibilă la doza uriaşă de

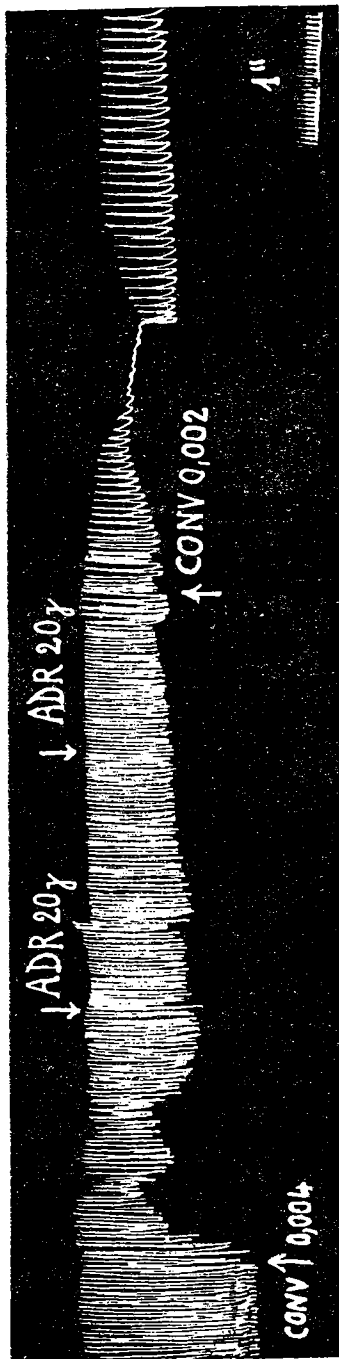


Fig. 67

20 γ Adr. Se tratează din nou inima cu conv. (0,002): oprire a ventriculului în sistolă. Ventriculul îşi reia în urmă contracţiile, mai slabe. Ritm rar.

Rezumat

În doze mari, conv. face insensibilă inima la Adr. Acţiune tonotropă şi cronotropă negativă cu dozele mari, vecine de doza toxică.

Experienţa 80 (fig. 68)

Inimă izolată de broască. Ringer.

Acţiune tonotropă pozitivă a dozelor mari de conv. În aceste doze, conv. măreşte

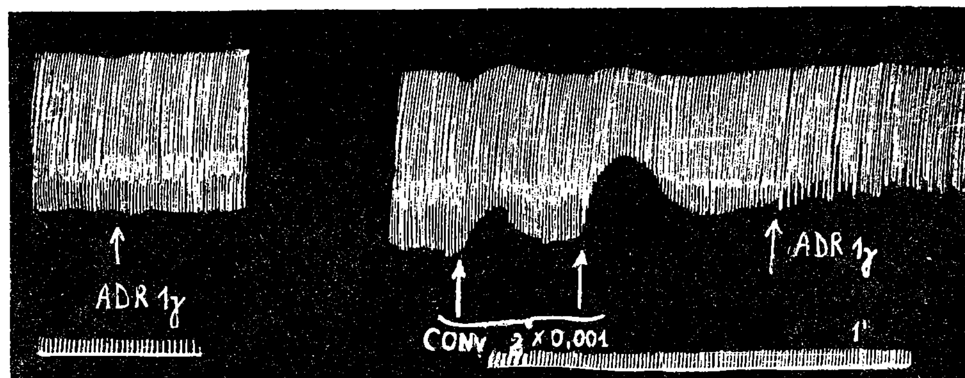


Fig. 68

excitabilitatea centrilor heterotopi (acţiune batmotropă pozitivă), după cum o dovedeşte faptul că Adr după conv. provoacă extrasistole.

Experienţa 81

Inimă izolată de broască. Ringer.

1 γ Adr produce o uşoară creştere a contractilităţii.

100 γ, 250 γ şi 500 γ conv. produc o foarte uşoară creştere a contractilităţii. După 1 mg de conv., tonusul se ridică şi ritmul se răreşte, apărînd şi extrasistole şi bloc auriculo-ventricular. Apoi ritmul rămîne rar (sinusal). După conv., Adr provoacă extrasistole. Se adaugă o nouă doză de 0,001 conv.: apare ritm cuplat.

Rezumat

Acţiune inotropă pozitivă uşoară cu dozele mici. Acţiune cronotropă negativă, tonotropă pozitivă şi batmotropă pozitivă cu dozele mai mari, aproape de doza toxică.

Experienţa 82

Inimă izolată de broască. Ringer.

Primele doze de conv. favorizează acţiunea Ca. După alte noi doze, acţiunea Ca revine la normal şi după doze mari de conv., acţiunea Ca se inversează (prin influenţa favorizantă faţă de K). După o nouă doză de conv. (0,002), ventriculul se opreşte în sistolă.

Dozele mici favorizează mai mult Ca decît K, dozele mari mai mult K decît Ca. Acțiunea Ca se inversează. Acțiunea tonotropă pozitivă este rezultatul acțiunii specifice. Ea nu poate fi interpretată prin favorizarea factorilor excitatori (Ca), deoarece în această doză, K este favorizat.

Fig. 69

Experiența 83 (fig. 69)

Inimă izolată de broască. Ringer.

Conv. adăugată în doze progresive, co măreștentractilitatea și în acest fel face ca acțiunea inhibitoare a potasiului să fie din ce în ce mai slabă. Se constată însă, la doze mari de conv., că acest medicament favorizează acțiunea potasiului; deși contractilitatea și tonusul

Fig. 70

sînt foarte ridicate, doza de 500 γ de K, care la începutul experienței (înainte de conv.) producea o ușoară inhibiție, după doza de 0,001 conv., oprește inima în diastolă. Două noi doze de 0,001 conv. opresc ventriculul în sistolă. Auriculul se contractă. Ventriculul își revine repede.

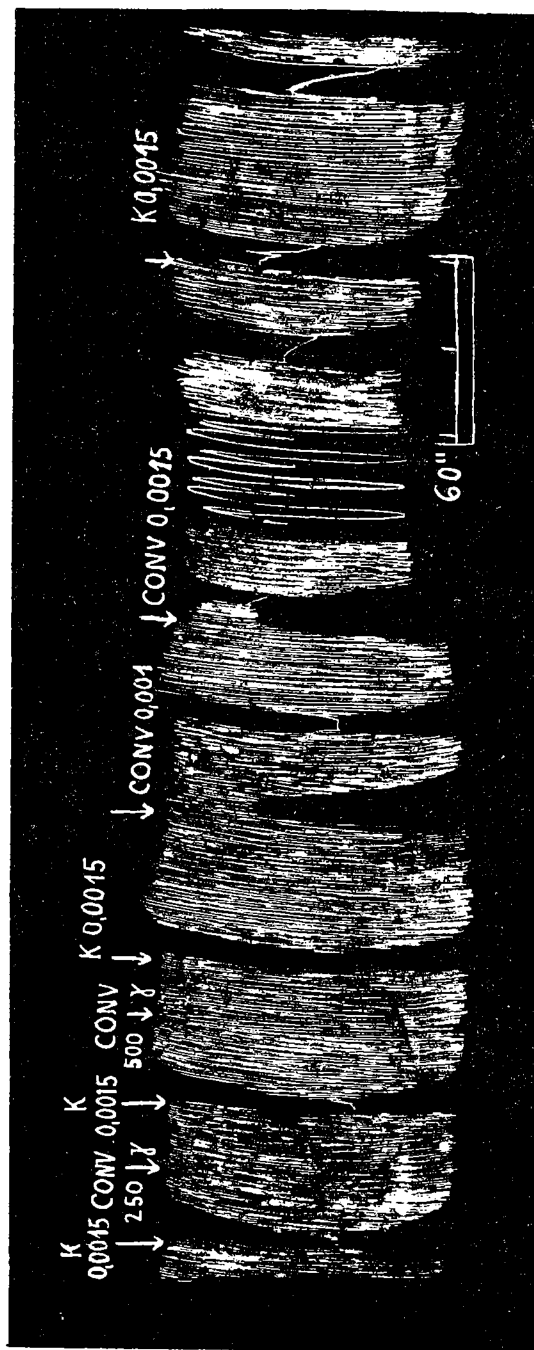


Fig. 71

Rezumat

Conv. se acumulează: contracţiile cresc cu fiecare doză. Acţiunea favorizantă faţă de K a dozelor mari.

Experienţa 84

Inimă izolată de broască. Ringer.

100 γ $CaCl_2$ amplifică contracţiile cardiace, iar 0,001 g KCl le micşorează. 0,002 conv. ridică tonusul şi provoacă ritm cuplat, apoi contracţiile inimii sînt amplificate. 0,002 g. conv. opreşte inima în sistolă. După conv., 0,002 g KCl îşi inversează acţiunea în ce priveşte contractilitatea, dar răresc ritmul intens. Acţiunea inversată nu durează decît foarte puţin, căci după cîteva minute, 0,001 g KCl provoacă o oprire de lungă durată în diastolă. În acest timp, ventriculul este excitabil mecanic.

Rezumat

Acţiune inotropă şi tonotropă pozitivă. Inversare uşoară şi foarte trecătoare a acţiunii K. Apare apoi repede acţiunea favorizantă asupra ionului K.

Experienţa 85 (fig. 70)

Inimă izolată de broască. Ringer.

Dozele de 100 γ, 250 γ, 500 γ Ca măresc uşor contractilitatea, iar tonusul rămîne neschimbat. După 200 γ conv., doza de 500 γ Ca ridică tonusul. După alte 200 γ conv., Ca ridică mai mult tonusul. După 0,001 conv., 500 γ Ca ridică tonusul mai intens. 0,002 conv. opresc ventriculul în sistolă. Auriculul se contractă. Contracţia ventriculară revine şi ritmul se răreşte.

Rezumat

Acțiune favorizantă a conv. față de Ca.

Experiența 86 (fig. 71)

Inimă izolată de broască. Ringer.

0,0015 K oprește inima în diastolă. După doze mici de conv. (250 γ, 500 γ), efectul K este de mai lungă durată. După 0,001 conv., ridicare pronunțată a tonusului. După

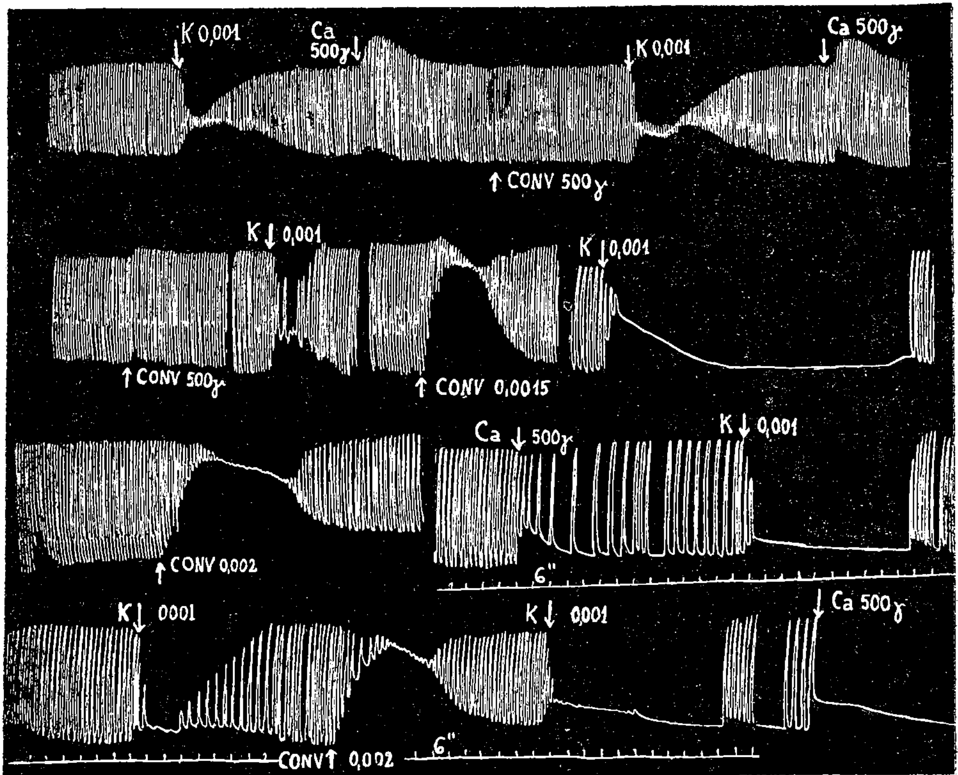


Fig 72

0,0015 conv.: oprirea ventriculului în sistolă. Inima își reia contracțiile. Apare ritm cuplat. După aceste doze de conv., 0,0015 K oprește inima în sistolă incomplet, fenomen care dispare repede.

Rezumat

Inversarea acțiunii K prin conv,. fenomen de foarte scurtă durată și puțin intens.

Experienţa 87 (fig. 72)

Inima izolată de broască. Ringer.

0,001 K produce inhibiţie. 500 γ Ca: excitaţie. 500 γ conv. nu produc aproape nici un efect. 0,001 K după conv. produce o inhibiţie mai intensă. 500 γ conv. ridică uşor tonusul şi măresc uşor contractilitatea. 0,0015 conv. ridică mult tonusul. După conv., 0,001 K provoacă extrasistole. 0,002 conv. opresc inima în sistolă (fenomen reversibil). După aceasta, inima se răreşte şi se opreşte, din cînd în cînd, în diastolă. După această nouă doză de conv., 0,001 K provoacă în primul rînd o ridicare a tonusului, apoi o lungă oprire în diastolă. 500 γ Ca produc un fenomen asemănător: ridicare a tonusului, urmată de rărire a ritmului.

După cîteva minute, 0,001 K nu mai produce decît cîteva contracţii heterotope, urmate de oprire în diastolă (efectul favorizant asupra Ca al conv. a dispărut repede).

După alte cîteva minute, efectul favorizant faţă de ionul K dispare şi el. 500 γ Ca nu mai produc inhibiţie (ci chiar o uşoară creştere a tonusului) şi 0,001 K produce o oprire diastolică de mai scurtă durată.

O nouă doză de 0,002 conv. ridică tonusul. Această nouă doză favorizează din nou acţiunea ionului K şi Ca produce o oprire diastolică.

Rezumat

Favorizarea acţiunii K, care duce la inversarea acţiunii Ca, care din excitator devine inhibitor.

Experienţa 88

Ileon de iepure. Tyrode, 38°.

Convallamarina excită intestinul.

C. REZULTATE GENERALE ŞI INTERPRETĂRI

1° *Efectele diferitelor doze de convallamarină asupra proprietăţilor fundamentale ale inimii izolate de broască*

În doză mică, conv. este inotropă pozitivă şi în doze mai mari, tonoinotropă pozitivă. În doză mare, aproape de doza toxică: acţiune cronotropă negativă şi batmotonoinotropă pozitivă, cu predominanţa batmotropismului asupra centrilor heterotopi (E-S). În doză foarte mare: oprire sistolică a ventriculilor, care revine adesea şi ventriculul prezintă opriri diastolice periodice. Oprirea diastolică se produce cîte odată cu doze mai puţin toxice: tonusul ventriculului creşte progresiv şi la un moment dat, se opreşte în diastolă.

2° *Influenţa convallamarinei asupra acţiunii factorilor vegetativi naturali (inimă de broască)*

Convallamarina măreşte toate reactivităţile miocardului, în doză mică mai mult reactivităţile pozitive (pentru Sy şi Ca) decît reactivităţile negative (pentru Ach şi K), iar în doză nu are mai mult reactivităţile negative Ach şi K) decît reactivităţile pozitive (pentru Sy şi Ca).

Acţiunea pe organele Ach+Sy — Convallamarina excită intestinul şi uterul. Convallamarina în doză mică favorizează mai mult Adr decît Ach şi în doză mai mare (doză batmotonotropă pozitivă şi cronodromotropă negativă), mai mult Ach decît Adr.

Iată cîteva probe:

a) O doză amf P (inhibitoare) de Adr devine mai puţin inhibitoare şi o doză amf S (excitatoare) de Adr devine mai excitatoare după o doză mică de conv.

După o doză de Adr, doza inhibitoare (amf P) de Adr devine mai inhibitoare şi doza excitatoare (amf S) mai puţin excitatoare. Această experienţă arată că, în doză mică, conv. favorizează mai mult Adr decît Ach şi în doză mai mare, favorizează mai mult Ach decît Adr (experienţa 78).

b) După doze mari de conv,. Adr nu mai are nici o acţiune sau opreşte inima în diastolă.

c) Dozele moderate de convallamarină favorizează mai mult acţiunea ionului Ca decît pe aceea a ionului K, dozele superioare mai mult acţiunea ionului K decît pe a ionului Ca.

Iată cîteva probe:

a) După o doză mică de conv., acţiunea ionului Ca este favorizată, după o doză mare, acţiunea ionului K este favorizată.

b) Acţiunea ionului Ca se inversează după o doză mare de Conv.: din excitatoare, ea devine inhibitoare. Fenomenul se explică prin faptul că dozele mari de conv. măresc mai mult reacţia parasimpatomimetică faţă de potasiu (RP-mim-K) şi acţiunea parasimpatomimetică a ionului K, a cărui intervenţie a fost provocată de Ca (datorită fenomenului de stimulare reciprocă), depăşeşte acţiunea simpatomimetică proprie a Ca (experienţa 87). În mod cu totul excepţional şi tranzitoriu, am observat o inversiune a acţiunii ionului K (excitaţie, în loc de inhibiţie).

c) După dozele mari de conv., Adr nu mai are nici o acţiune, sau opreşte inima în diastolă.

d) În plină acţiune cronotropă negativă, atropina exagerează, în loc să facă să dispară baricada provocată de conv.

Pe intestin Conv. nu favorizează acţiunea Ach.

3° *Acumulare*

Convallamarina se acumulează, dar mult mai puţin decît medicamentele digitalice.

Rezultatele expuse în acest capitol, obţinute în urma cercetărilor făcute după principiile «farmacodinamiei nespecifice» de Danielopolu, arată că convallamarina nu corespunde definiţiei date de Danielopolu, care nu consideră acest medicament ca avînd o acţiune asemănătoare digitalei.

Studiul terapeutic al convallamarinei pe baza cercetărilor comparative făcute de D. Danielopolu şi colaboratorii săi, va fi expus în ultimul capitol al acestui volum.

VII. CERCETĂRI DE «FARMACODINAMIE NESPECIFICĂ» ASUPRA ACŢIUNII VIOLETULUI DE METIL, CRISTAL-VIOLETULUI, SĂRURILOR DE BARIU ŞI VERATRINEI[1])

Aceste cercetări au fost făcute după principiile « farmacodinamiei nespecifice », de D. Danielopolu, M. Paţac, Ş. Fotino, M. Corneanu, E. Petrescu şi Popescu.

A. CRISTAL-VIOLETUL ŞI VIOLETUL DE METIL

1. DATE REZULTATE DIN CERCETĂRILE ANTERIOARE

Cristal-violetul (hexa-metil-pararosanilid) şi metil-violetul (penta-metil-pararosanilid) sînt două substanţe considerate ca avînd o acţiune digitalică. În 1913, Fuehner a susţinut că metil-violetul are o acţiune digitalică tipică. Aceeaşi acţiune o are, după Fröhlich şi Zack, cristal-violetul. Aceşti autori consideră cristal-violetul ca o substanţă cu acţiune digitalică. Această substanţă opreşte ventriculul în sistolă în 45 de minute cu doza de 0,1 mg şi în 25-30 de minute cu doza de un mg.

W. Straub consideră metil-violetul ca o substanţă cu acţiune specifică digitalică. Alţi autori s-au raliat acestui punct de vedere.

Autorii înţeleg prin metil-violet un amestec de clorură de pararosanilină metilată. Preparatele din comerţ, numite metil-violet B şi 2B, Dahlia B, conţin penta — şi hexa-metilen-pararosaniline. Cristal-violetul este un preparat pur: clorură de hexametil-p-rosanilin ($C_{25}H_{30}N_3Cl + 9H_2O$). Violetul de genţiană este un metil-violet care conţine dextrină.

Metil-violetul pătrunde foarte uşor prin membrana celulară. În doze mari, metil-violetul opreşte înima în sistolă.

Fuehner a arătat că, în injecţie lentă intravenoasă la iepure, cristal-violetul scade presiunea sanguină şi provoacă o intensă oprire în sistolă a inimii.

2. EXPERIENŢE

Utilizînd aceeaşi metodă ca pentru celelalte medicamente, am întrebuinţat substanţele din comerţ purtînd eticheta « Methyl-violett » sau « Krystall-

[1]) D. Danielopolu, M. Paţac, Ş. Fotino, M. Corneanu, E. Petrescu şi I. Popescu.

violett ». Unul din preparate purta titlul « Methylviolett (Krystallviolett) ». În orice caz, rezultatele pe care le-am obţinut cu metil-violet sau cu cristal-violet sînt asemănătoare.

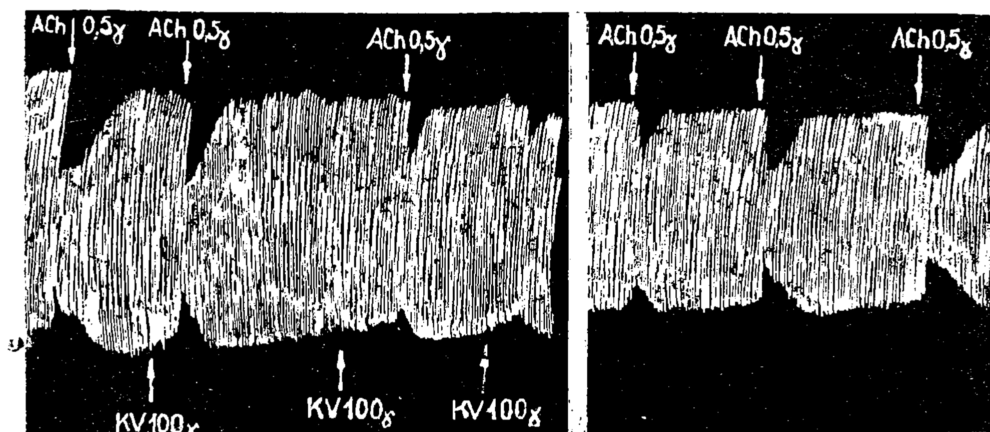


Fig. 73

Experienţa 89 (fig. 73)

Inimă izolată de broască. Ringer.

0,5 γ Ach produce o inhibiţie. După 100 γ de cristal-violet, aceeaşi doză de Ach. produce o inhibiţie mai puţin intensă.

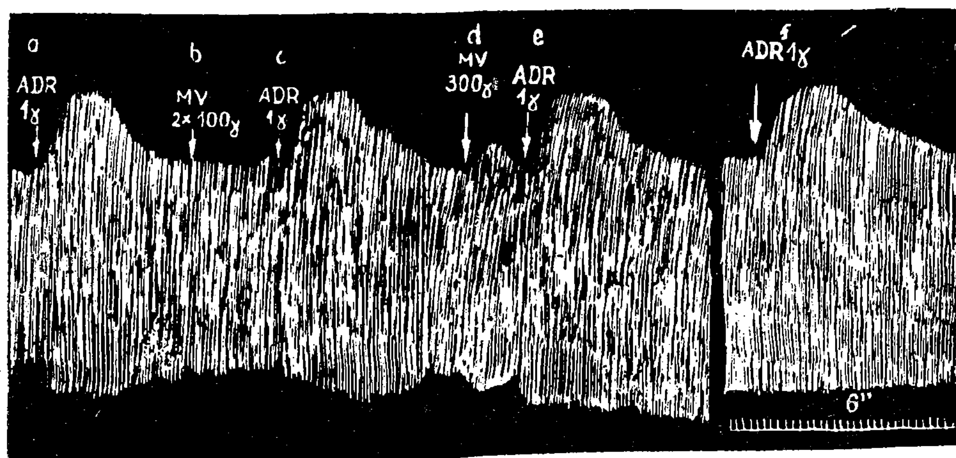


Fig 74

După a doua doză de 100 γ de cristal-violet, inhibiţia produsă de Ach este mai slabă şi după a treia doză de 100 γ cristal-violet, şi mai slabă.

Acţiunea împiedicătoare a cristal-violetului faţă de Ach este de scurtă durată. În adevăr, adăugînd în canula Straub de trei ori 0,5 γ Ach, acţiunea inhibitoare a acestei substanţe este din ce în ce mai intensă, pe măsură ce ne depărtăm de momentul în care am adăugat cristal-violet.

Experienţa 90

Inimă izolată de broască. Ringer.

1 γ Adr produce o creştere a contractilităţii, mai intensă după metil-violet decît înainte de a trata organul cu această substanţă.

Iată explicaţia: metil-violetul împiedică acţiunea Ach. Adr, în doza întrebuinţată, este amf S. Împiedicîndu-se acţiunea Ach, a cărei liberare este provocată de Adr, această din urmă substanţă devine exclusiv simpatomimetică şi produce o excitaţie mai intensă.

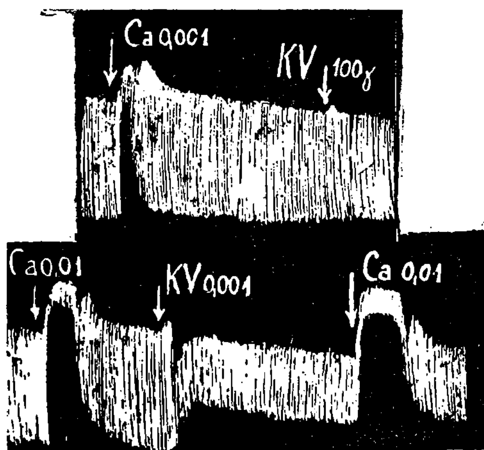


Fig. 75

Experienţa 91 (fig. 74)

Inimă izolată de broască. Ringer.

a) 1 γ Adr excită.

După 2×100 γ metil-violet (*b*) care au produs o creştere slabă şi trecătoare a tonusului, 1 γ Adr produce acelaşi efect ca înainte de metil-violet (*c*).

d) 300 γ metil-violet excită.

e şi *f*) După această doză de metil-violet, 1 γ de Adr produce o excitaţie mai prelungită.

Rezumat

Acţiunea mai intensă a adrenalinei după metil-violet este datorită faptului că metil-violetul împiedică acţiunea acetilcolinei.

Experienţa 92

Inimă izolată de broască. Ringer.

1 γ Ach produce inhibiţie.

0,001 g metil-violet ridică uşor tonusul şi măreşte amplitudinea sistolică şi diastolică.

După metil-violet, aceeaşi doză (1 γ) Ach şi chiar o doză dublă din această substanţă nu mai are nici o acţiune inhibitoare. Rezultă din această experienţă că metil-violetul împiedică acţiunea Ach.

Experienţa 93

Inimă izolată de broască. Ringer.

0,1 γ Ach inhibă.

Adăugăm de trei ori cîte 100 γ de metil-violet şi după fiecare doză de 100 γ, încercăm acţiunea a 0,1 γ Ach. Această doză de Ach produce o inhibiţie din ce în ce mai slabă, deoarece violetul de metil împiedică acţiunea Ach. Adăugăm o doză de cinci ori mai mare de Ach

(0,5 γ), care produce în mod natural o inhibiţie mai intensă. Dar după o doză de 200 γ metil-violet, 0,5 γ Ach şi chiar 1 γ Ach produc o inhibiţie mult mai puţin intensă decît 0,5 γ Ach înainte de metil-violet.

După alte doze de 100 γ metil-violet, 0,5 γ Ach nu mai produce nimic şi 1 γ Ach nu mai produce decît o inhibiţie foarte slabă.

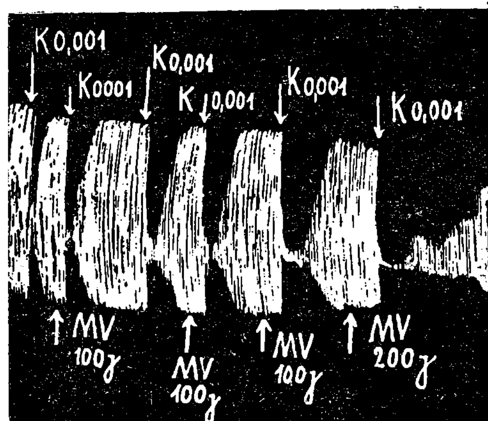


Fig. 76

Experienţa 94 (fig. 75)

Inimă izolată de broască. Ringer.

0,001 Ca ridică tonusul.

După cristal-violet (100 γ), 0,01 Ca ridică tonusul pentru o perioadă mai lungă.

0,001 cristal-violet ridică mult tonusul.

După această nouă doză de cristal-violet, aceeaşi doză de Ca are o acţiune mult mai prelungită.

Rezumat

Rezultă din această experienţă că cristal-violetul favorizează acţiunea ionului Ca.

Este vorba de o mărire a reactivităţii miocardului faţă de ionul Ca şi nu de o împiedicare a acţiunii ionului K (care ar produce acelaşi fenomen), deoarece după cum se va vedea din experienţele următoare, acest medicament nu numai că nu împiedică acţiunea ionului K, dar chiar o favorizează.

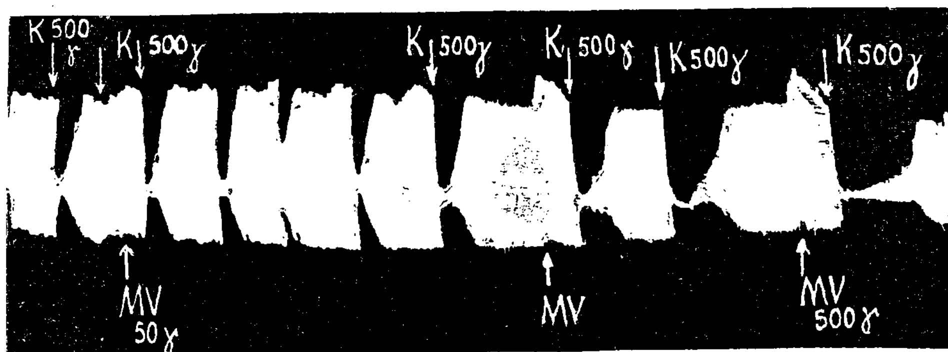
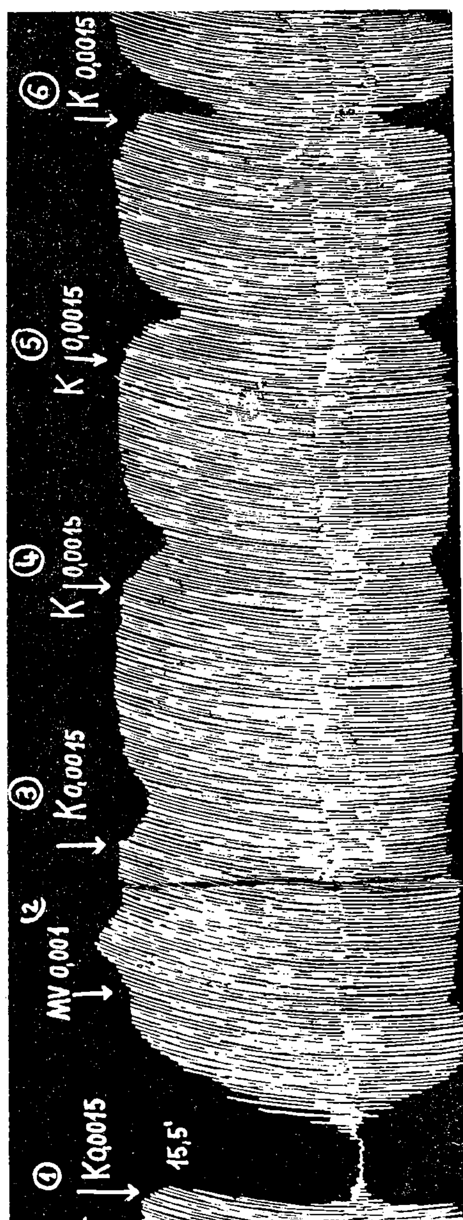


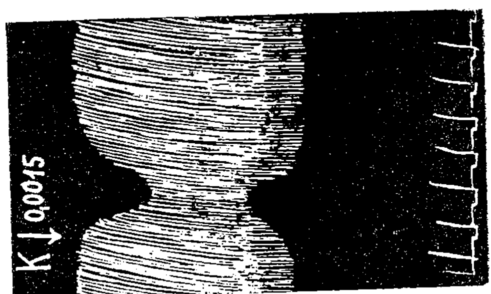
Fig. 77

Experienţa 95 (fig. 76)

Inimă izolată de broască. Ringer.

0,001 K produce o inhibiţie. Se adaugă de trei ori o doză de 100 γ metil-violet. După fiecare doză de metil-violet, aceeaşi doză de K produce o inhibiţie din ce în ce mai intensă.


K 0,0015
15,5'
MV 0,001
K 0,0015
K 0,0015
K 0,0015
K 0,0015


K 0,0015

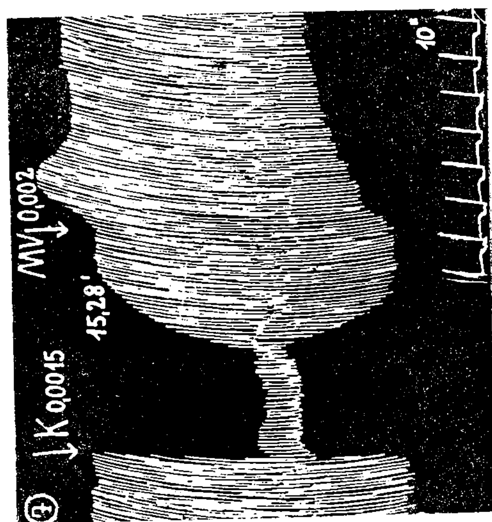

K 0,0015
15,28'
MV 0,002
10"

Fig. 78

Se tratează la sfîrşit inima cu 200 γ metil-violet. După această nouă doză de metil-violet, aceeaşi doză de K produce o inhibiţie mult mai intensă.

Rezumat

Rezultă din această experienţă că metil-violetul, într-o anumită doză, favorizează acţiunea ionului K.

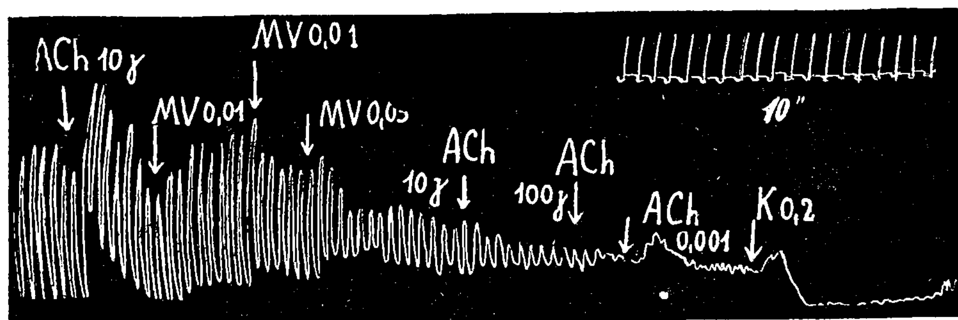


Fig. 79

Experienţa 96 (fig. 77)

Inimă izolată de broască. Ringer.

500 γ K produc o inhibiţie. Inhibiţia cu aceeaşi doză de K este mult mai intensă după metil-violet.

Experienţa 97

Inimă izolată de broască. Ringer.

Acţiune împiedicătoare a cristal-violetului faţă de Ach.

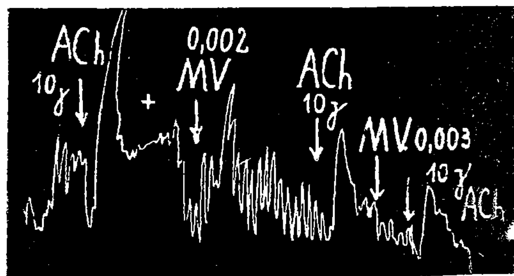


Fig. 80

Experienţa 98 (fig. 78)

Inimă izolată de broască. Ringer.

0,0015 K produce o inhibiţie foarte intensă. După metil-violet, inhibiţia produsă de aceeaşi doză de K este mult mai slabă. Dar efectul metil-violetului trece foarte repede.

După 13 minute de la momentul în care inima a fost tratată cu metil-violet, K îşi reia acţiunea normală.

O nouă doză de violet de metil arată din nou acţiunea împiedicătoare faţă de ionul K.

Experienţa 99 (fig. 79)

Ileon de iepure. Tyrode, 38°.

10 γ Ach excită. Metil-violetul inhibă şi împiedică acţiunea Ach şi a ionului K.

Experienţa 100 (fig. 80)

Ileon de iepure. Tyrode, 38°.

Metil-violetul împiedică acţiunea Ach.

Experienţa 101

Ileon de iepure. Tyrode, 38°.

Metil-violetul împiedică acţiunea Ach.

3. CONCLUZII GENERALE ASUPRA ACŢIUNII METIL-VIOLETULUI ŞI CRISTAL-VIOLETULUI

1° *Acţiunea asupra proprietăţilor fundamentale ale miocardului*

Cercetările noastre au arătat că dozele mici de medicamente digitalice sînt cronodromotrope pozitive şi batmotonoinotrope negative şi dozele terapeutice sînt cronodromotrope negative şi batmotonoinotrope pozitive.

Nu am constatat această acţiune inversă a dozelor mici şi a dozelor mari cu cristal-violetul şi cu metil-violetul. Am constatat că aceste substanţe au o acţiune batmotonoinotropă pozitivă şi că în doză toxică, opresc inima în sistolă.

2° *Influenţa metil-violetului şi a cristal-violetului asupra acţiunii factorilor vegetativi naturali*

Cercetările noastre au arătat că medicamentele digitalice în doză mică favorizează mai mult acţiunea factorilor inhibitori (Ach şi K) şi în doză terapeutică, mai mult acţiunea factorilor excitatori (Sy şi Ca). Metil-violetul şi cristal-violetul împiedică acţiunea Ach. După aceste substanţe, Adr are o acţiune excitantă mai intensă, prin faptul împiedicării acţiunii Ach. Ele favorizează acţiunea ionului Ca. În unele experienţe, favorizează şi ionul K, în altele îl împiedică (după doză).

B. SĂRURILE DE BARIU

1. DATE REZULTATE DIN CERCETĂRILE ANTERIOARE

Gottlieb şi Meyer, în tratatul lor de farmacodinamie, spun că: «...unele substanţe care au o acţiune asemănătoare cu aceea a medicamentelor digitalice sînt sărurile de bariu». Acţiunea lor sistolică şi diastolică este asemănătoare. S-a arătat că sărurile de bariu excită centrii heterotopi.

W. Straub consideră sărurile de bariu ca avînd o acţiune specifică şi, în parte, asemănătoare cu aceea a digitalei.

În tratatul său de farmacologie, Sollmann afirmă că sărurile de bariu au o acţiune asemănătoare cu aceea a digitalei, dar că «asemănarea este numai superficială».

În tratatul lui Zunz, acţiunea clorurului de bariu este descrisă astfel: creştere a amplitudinii contracţiilor cardiace şi o mărire a lor, sistola ventriculară este intensificată şi prelungită şi pînă la sfîrşit, oprire a ventriculului în sistolă.

E. Schultz a arătat că $BaCl_2$, precum şi guanidina, sînt substanţe capabile să provoace contracţia muşchiului striat. Vagul nu mai provoacă oprirea inimii la cîinele baritat.

L. Boulet arată că, la cîine injectarea de 1 cg $BaCl_2$ realizează o împiedicare a inhibiţiei intestinale provocată de excitarea nervului splanchnic.

Sărurile de bariu posedă o influenţă netă asupra genezei stimulului cardiac, cu deosebire asupra centrilor heterotopi. Modul de influenţare a centrului normotop depinde de concentraţia sărurilor de bariu: pe mamiferul intact produc, în funcţie de doza întrebuinţată, întîi o bradicardie (cu hipotensiune marcată), apoi accelerarea bătăilor, fenomene datorite excitaţiei şi apoi paraliziei vagilor. Şi pe broasca intactă, dozele mari (0,05 g de $BaCl_2$) produc întîi o bradicardie pronunţată (de la 43, la 10) şi trecătoare, apoi o accelerare a bătăilor. Pe animalul intact, este foarte importantă acţiunea vasculară a bariului, care provoacă o puternică hipertensiune şi influenţează astfel activitatea cardiacă (producînd bradicardie). În injecţii subcutanate şi intravenoase, dozele de 0,1—0,2 g $BaCl_2$ sînt mortale la iepuri, pisici şi cîini.

Pe inima animalelor cu sînge rece *(Bufo vulgaris)*, $BaCl_2$ produce o încetinire a frecvenţei bătăilor inimii. S-a observat bradicardie sub acţiunea bariului pe inima de broască ţestoasă şi pe auriculul izolat de broască ţestoasă. Lucrările lui Rothberger şi Winterberg pe mamifere au arătat că dozele mici de $BaCl_2$ măresc uneori (dar nu totdeauna) frecvenţa excitaţiilor normotope, iar dozele mari scad frecvenţa. Acţiunea $BaCl_2$ (0,02 g) de micşorare a frecvenţei a fost observată la iepure şi electrocardiografic. În toate aceste cazuri, hiper-

tensiunea joacă un rol important în dezlănţuirea bradicardiei. Acţiunea nervilor accelerator iasupra centrului normotop nu este influenţată de bariu. Pe inima perfuzată în mod natural sau pe inima izolată, acţiunea $BaCl_2$ asupra formării undei de excitaţie este foarte asemănătoare cu aceea a $CaCl_2$. Dar acţiunea de accelerare a bariului predomină.

$BaCl_2$ favorizează tot atît de net geneza undei de excitaţie în centrul heterotop, ca şi în centrul normotop. După Rothberger şi Winterberg, $BaCl_2$ măreşte excitabilitatea centrilor terţiari ai sistemului embrionar. Această acţiune apare chiar în doze mici. Ea se manifestă prin faptul că, după tratarea în prealabil a mamiferului cu $BaCl_2$, excitaţia nervului accelerator duce mult mai uşor la automatism ventricular şi la apariţia de extrasistole. Yamada a observat la cîini, flutter ventricular trecător (pînă la 400 pe minut), după injecţii de $BaCl_2$. Se ştie că ritmul heterotop se instalează şi prin încetinirea activităţii generatoare de stimul a centrului normotop. Aşa se explică, după unii autori, pentru ce excitaţiile heterotope produse de $BaCl_2$ sînt mai frecvente în timpul excitaţiei vagului. Totuşi, la doze destul de mari, extrasistolia şi automatismul ventricular apar şi spontan şi uneori, chiar într-un grad foarte înalt. Van Egmond a putut observa că pe o inimă de cîine (după ligatura fasciculului lui His şi automatism ventricular), administrarea de $BaCl_2$ provoacă tahicardie ventriculară şi fibrilaţie ventriculară. Este posibil ca şi acţiunea acceleratoare a $BaCl_2$ să fie datorită în parte unei favorizări a centrilor heterotopi. Abderhalden şi Gelhorn insistă asupra faptului că acţiunea $BaCl_2$ depinde foarte mult de ionii cu care a fost tratat în prealabil preparatul cardiac. Acelaşi fapt fusese susţinut înainte de Scaffidi, care a arătat că, prin injecţii prealabile sau concomitente de SO_4Na_2, acţiunea cardiacă a $BaCl_2$ nu se mai produce, în timp ce o injecţie de SO_4Na_2 ulterioară administrării de $BaCl_2$ nu mai poate remedia neregularităţile cardiace produse. Autorii citaţi conchid că $BaCl_2$ are o acţiune musculară, deoarece ea se produce şi pe fragmente cardiace lipsite de celule ganglionare.

S-a observat, pe inima de broască ţestoasă izolată, după administrarea de $BaCl_2$, apariţia de tulburări de conducere atrioventriculară. Parrino a constatat, pe inima izolată de broască, că sărurile de bariu în doze mici, provoacă o scurtare, iar în doze mari, o lungire a timpului de conducere atrioventriculară. Pe inima izolată de mamifer, s-a găsit numai o acţiune de tulburare a conducerii stimulului sub influenţa $BaCl_2$.

Dozele moderate de săruri de bariu măresc excitabilitatea miocardului, întocmai ca şi calciul. Pe inima izolată sau intactă de broască, anumite doze de bariu produc o lungire a perioadei refractare a ventriculului şi alternanţă ventriculară sau jumătăţirea ritmului ventricular faţă de cel auricular.

În general, dozele moderate de bariu măresc contractilitatea, iar dozele toxice opresc inima în sistolă. Oprirea sistolică se instalează cu viteze diferite, în fragmente deosebite ale ventriculului. Schedel a arătat că vîrful ventriculului se opreşte în sistolă, în timp ce baza ventricului se contractă încă puternic. Pe inima izolată de broască ţestoasă, Wieland a găsit că sărurile de bariu au aceeaşi acţiune ca la broasca de apă şi că inima de broască ţestoasă este chiar mai sensibilă. Oprirea sistolică se produce şi la inima de broască ţestoasă, precum şi la inima de mamifer. Pe auriculul izolat de broască ţestoasă, bariul produce, pe lîngă o mărire a contracţiilor, o ridicare a perioadelor de revenire a contracţiilor, precum şi a oscilaţiilor de tonus ale lui Von Fano. Punctul de atac al bariului este direct la nivelul miocardului, iar miocardul ventricular este mult mai sensibil la acţiunea sa decît cel auricular. În doze moderate, acţiunea sa este reversibilă. Acţiunea bariului asupra contractilităţii miocardice este mult mai puternică decît aceea a Ca sau a Sr. După Kionka, intensitatea de acţiune a $BaCl_2$: $CaCl_2$: $SrCl_2$ asupra contractilităţii se comportă ca 1 : 0,143: 0,236. În sfîrşit, Pulsson descrie o deosebire de acţiune a $BaCl_2$, după cum substanţa acţionează la exteriorul sau la interiorul inimii izolate de broască. Kionka pune şi el oprirea diastolică, observată uneori la inima de broască prin $BaCl_2$ şi $SrCl_2$, în legătură cu acţiunea acestor substanţe asupra unor fibre miocardice exterioare, diastolic active. Nu există încă o dovadă certă asupra existenţei unor fibre cu o astfel de acţiune.

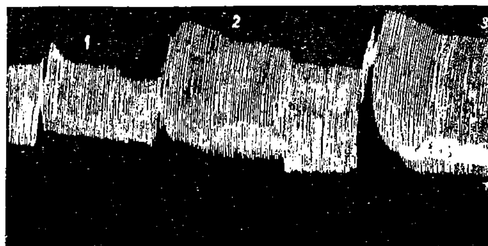


Fig. 81

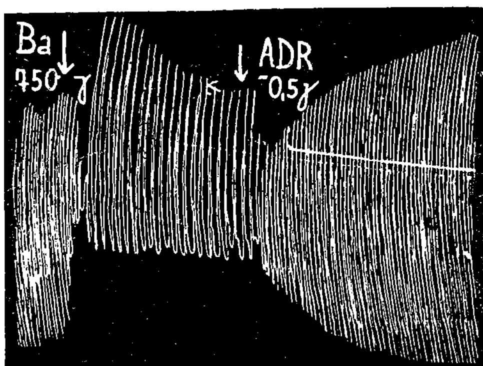


Fig. 82

2. EXPERIENŢE

Experienţa 102

Inimă izolată de broască. Ringer.

Acţiunea a 50 γ, 500 γ, 1 mg, 2 mg şi 5 mg de $BaCl_2$.

Ba măreşte tonusul şi provoacă un ritm A2:V1 prin mărirea fazei refractare a ventriculului. În doză mare, $BaCl_2$ opreşte ventriculul în sistolă.

Experiența 103 (fig. 81)

Inimă izolată de broască. Ringer.
Acțiunea $BaCl_2$ în doza de 1, 2 și 3 mg.
Mărire progresivă a tonusului pe măsură ce mărim doza.

Experiența 104 (fig. 82)

Inimă izolată de broască. Ringer.
750 γ Ba provoacă o creștere a tonusului și a contracției ventriculare rare și de mai

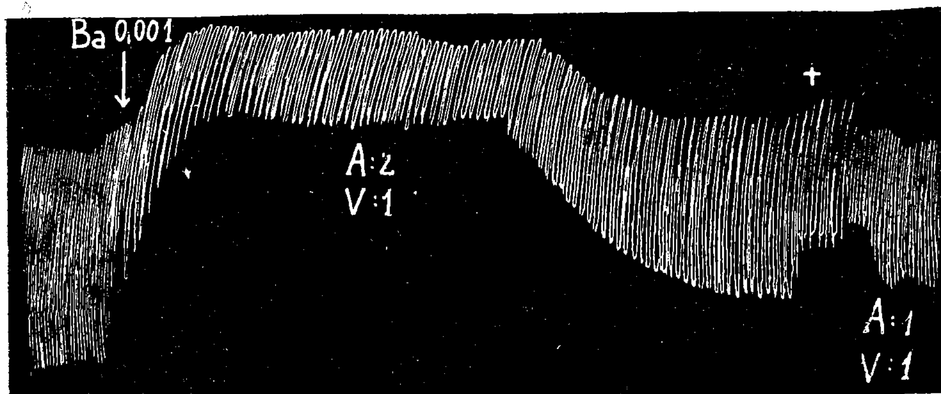


Fig. 83

lungă durată. Pentru fiecare contracție ventriculară, numărăm două contracții auriculare; a doua contracție auriculară se produce în plină sistolă ventriculară (semiritm).

Ritmul auricular este regulat.

Rezumat

Ba provoacă un ritm A2: V1 datorit lungirii contracției ventriculare, care are ca efect că al doilea stimul auricular găsește ventriculul în stare refractară, adrenalina (0,5γ) face să dispară semiritmul.

Experiența 105 (fig. 83)

Inimă izolată de broască. Ringer.
0,001 Ba provoacă o ridicare a tonusului și o lungire a sistolei ventriculare cu ritm A2: V1 (a vedea explicația în legenda experienței precedente). Ridicarea presiunii în lichidul de perfuzie (+) readuce ritmul la A1: V1.

Experiența 106 (fig. 84)

Inimă izolată de broască. Ringer.
Graficul 1 — 0,001 Ba mărește durata sistolei ventriculare și provoacă astfel semiritm A2: V1. Semiritmul este înlăturat prin Ach.

Graficul 2. — Ba măreşte durata sistolei ventriculare şi provoacă astfel semiritm A2:V1. Ca măreşte amplitudinea contracţiei ventriculare, care prezintă un platou, dar nu face să dispară A2: V1.

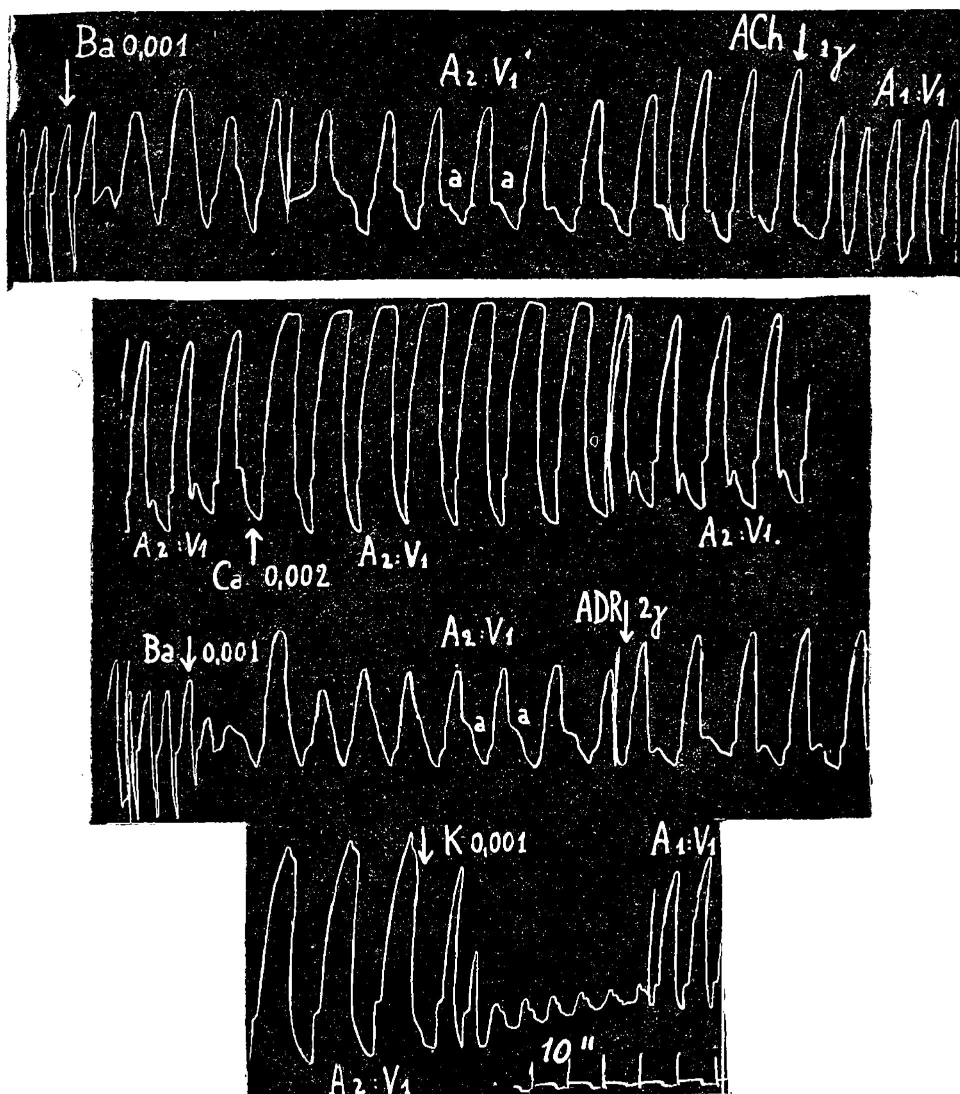


Fig. 84

Graficul 3. — 0,001 Ba măreşte durata sistolei ventriculare şi provoacă de asemenea un ritm A2: V1, care nu este înlăturat prin 2 γ Adr.

Graficul 4. — Ritm A2:V1, provocat prin Ba, care dispare după 0,001 K. Se produce întîi o inhibiţie a contractilităţii. Contracţiile inimii reîncep pe urmă, avînd un ritm A1:V1.

Experienţa 107 (fig. 85)

Inimă izolată de broască. Ringer.

Ba favorizează acţiunea ionului Ca. După Ba, 0,002 K produce un efect inhibitor mai slab, datorită acţiunii favorizante a Ba faţă de Ca (mărirea reactivităţii simpato-

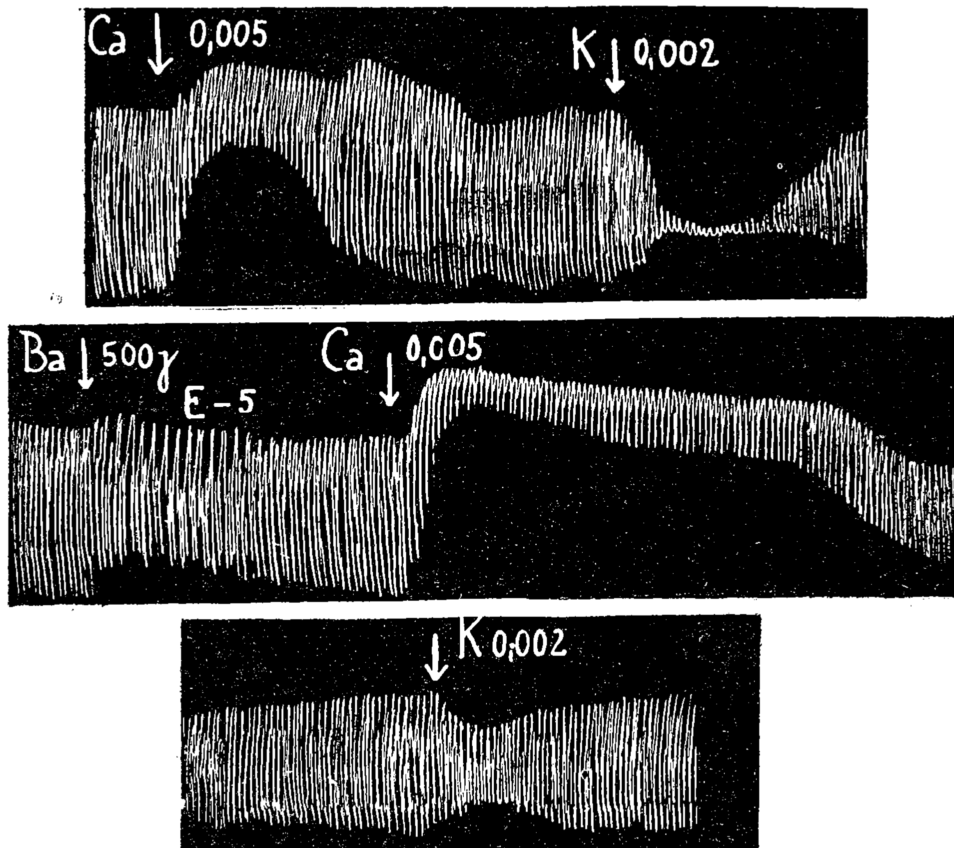


Fig. 85

mimetice a Ca), care are efectul că acţiunea simpatomimetică a ionului Ca, a cărui intervenţie este provocată de ionul K, este mai intensă decît înainte de Ba şi din aceasta rezultă că micşorarea acţiunii parasimpatomimetice a ionului K este mai slabă.

O doză mai mare opreşte aproape ventriculul în sistolă. În urmă reapar contracţiile.

Ba excită centrii heterotopi şi provoacă un ritm cuplat.

Experienţa 108

Inimă izolată de broască. Ringer.

0,1 γ Adr: inhibiţie. Este vorba de o doză amf P de Adr. la care acţiunea parasimpatomimetică a Ach, a cărei liberare este provocată de Adr, predomină asupra acţiunii simpatomimetice a Adr.

1 γ Adr produce o excitaţie: este vorba de o doză amf S de Adr, la care acţiunea simpatomimetică a Adr depăşeşte acţiunea P-mim a Ach, a cărei liberare este provocată de Adr.

0,5 γ Ach: inhibiţie. Este vorba de o doză amf P de Ach, cu care acţiunea parasimpatomimetică a Ach predomină asupra acţiunii simpatomimetice a Sy, a cărei liberare este provocată de Ach.

500 γ Ba: ritm alternant şi mărirea fazei refractare, ventriculare (semiritm).

0,001 Ba: creşterea tonusului şi mărirea fazei refractare ventriculare.

0,002 Ba: oprirea ventriculului în sistolă, auriculul rămîne dilatat şi prezintă contracţii. Mărirea presiunii în lichidul de perfuzie (+) readuce contracţiile.

0,1 γ Ach, care înainte de $BaCl_2$ producea o inhibiţie, nu mai produce nimic (acţiunea împiedicătoare a Ba faţă de Ach). Această acţiune este trecătoare (după puţin timp, 0,5 γ Ach începe să inhibe).

1 γ Adr, care înainte de $BaCl_2$ producea o excitaţie, nu mai produce nimic ($BaCl_2$ suprimă reacţia simpatomimetică faţă de Adr şi împiedică acţiunea simpatomimetică a Adr).

0,002 Ba: oprire sistolică a ventriculului. Auriculul dilatat.

Rezumat

Ba măreşte tonusul şi opreşte inima în sistolă. Auriculul continuă să bată. $BaCl_2$ măreşte durata sistolei ventriculare şi provoacă semiritmul. $BaCl_2$ provoacă ritm alternant.

Ba împiedică foarte uşor şi în mod foarte trecător acţiunea P-mim a Ach şi în mod net acţiunea simpatomimetică a Adr.

Experienţa 109

Inimă izolată de broască. Ringer.

0,5 Ach: inhibiţie.

0,1 Adr: inhibiţie (doză amf P).

1 Adr: prima fază de uşoară inhibiţie (fază amf P), urmată de a doua fază de excitaţie (fază amf S).

0,5 Adr: aceleaşi efecte ca şi cu 1 γ Adr, cu unele diferenţe de intensitate.

100 γ $BaCl_2$: ridícarea tonusului.

0,5 Ach: aceleaşi efecte ca înainte de $BaCl_2$.

0,1 Adr: efect inhibitor mai intens decît înainte de $BaCl_2$.

0,5 Adr: efect inhibitor (prima fază). A doua fază (excitaţie amf S) este mult mai puţin intensă decît înainte de $BaCl_2$.

500 γ Ba: ridicarea tonusului şi ritm alternant trecător.

500 γ Ba: ridicarea tonusului.

0,5 Ach: inhibiţie mai uşoară decît înainte de $BaCl_2$.

0,5 Adr: după $BaCl_2$, 0,5 γ Adr, care produce un efect difazic (inhibiţie — excitaţie), nu mai produce nimic, prin faptul că Ba împiedică uşor acţiunea Ach şi în mod mai pronunţat acţiunea Adr.

Cu 1 γ şi 2 γ Adr, obţinem o inhibiţie, prin fapul că $BaCl_2$ împiedică mai ales acţiunea S-mim a Adr şi aceste doze de Adr, care sînt amf S, devin amf P. Reactivitatea simpatomimetică a Adr fiind scăzută, acţiunea parasimpatomimetică a Ach, a cărei liberare este datorită Adr predomină asupra acţiunii simpatomimetice a Adr.

Experienţa 133 (fig. 99)

Inimă izolată de broască. Ringer.
Veratrina favorizează acţiunea ionului Ca.
Stînga: 0,005 Ca înainte de veratrină. Dreapta: 0,005 Ca după veratrină.

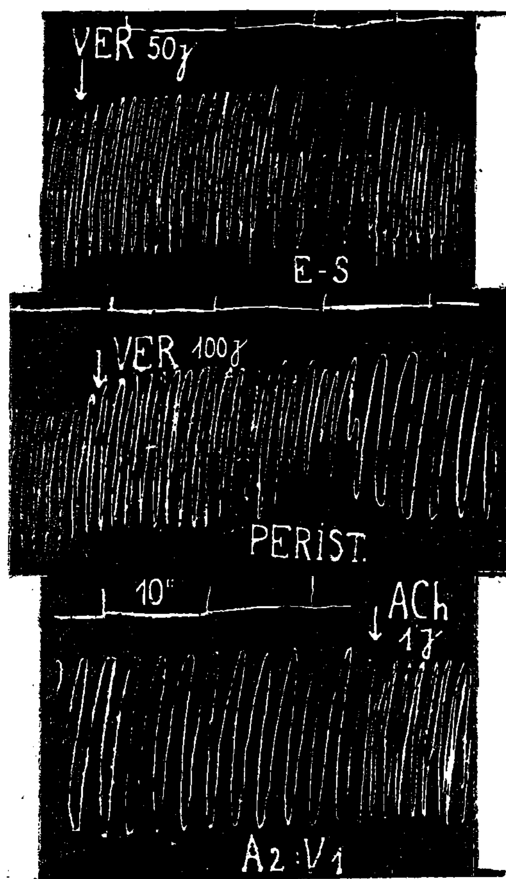


Fig. 97

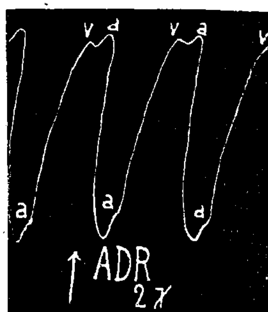


Fig. 98

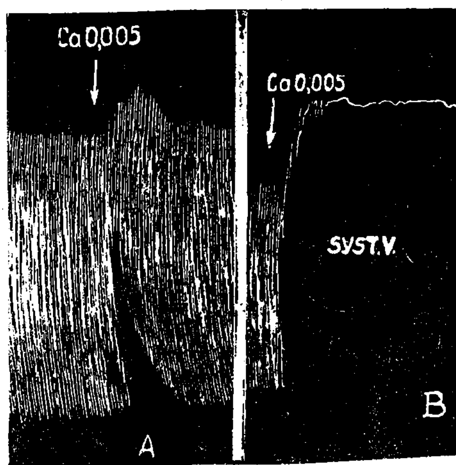


Fig. 99

Experienţa 134 (fig. 100)

Inimă izolată de broască. Ringer.
Veratrina favorizează acţiunea Ach.

Experienţa 135 (fig. 101)

Muşchi abdominal de broască. Ringer.
0,001 K nu produce contracţie.
1) 0,01 K produce o contracţie. După veratrină, contracţia produsă de aceeaşi doză de K este mult mai intensă.

2) După o nouă doză de veratrină, contracţia provocată de aceeaşi doză de K este mai intensă şi mai prelungită.

3) După această doză de veratrină, dozele de 0,001 K şi 10 γ K provoacă o contracţie, pe cînd înainte de veratrină, muşchiul era insensibil la 0,001 K.

4) 0,002 Ca după veratrină provoacă o contracţie urmată de o fază de inhibiţie şi o

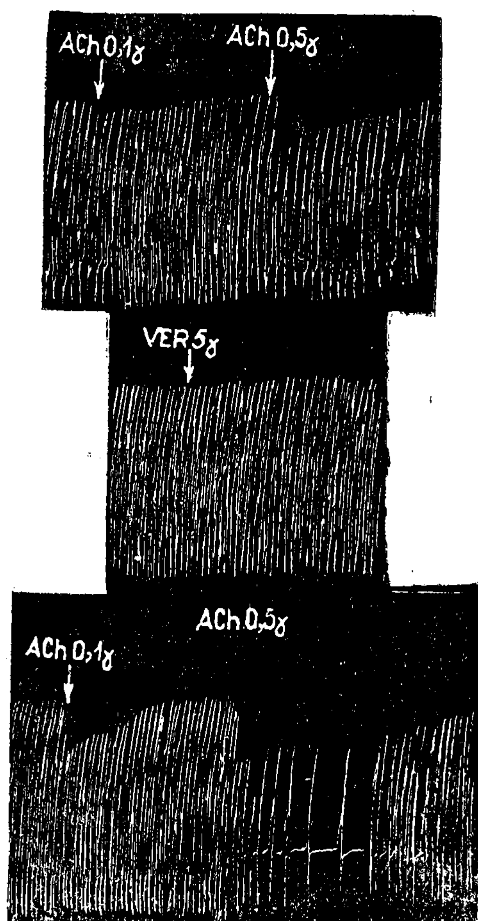


Fig. 100

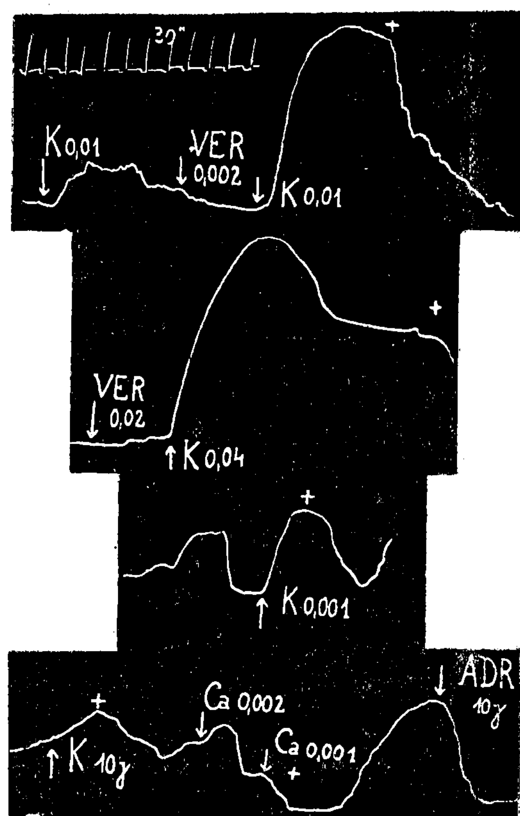


Fig. 101

nouă doză de 0,001 Ca produce o fază de inhibiţie, urmată de contracţii. după spălare 10 γ Adr produce o inhibiţie.

Asupra muşchiului veratrinizat, Ca în doză mică produce o excitaţie şi în doză mare, o inhibiţie. O doză de 0,002 produce întîi o contracţie şi pe urmă o inhibiţie. Contracţia este datorită acţiunii amf P a Ca în doză mică, iar faza de inhibiţie, acţiunii amf S a dozei totale. Doza de 0,01 Ca produce o inhibiţie prin acţiunea amf S a Ca. În timpul spălării organului

(care înlătură cea mai mare parte a ionului Ca), se produce efectul micilor doze de Ca, care sînt amf P și astfel, tonusul mușchiului crește. Adr adăugată ulterior, decontractă mușchiul.

Veratrina are proprietatea de a activa ionul Ca și Adr, substanțe care sînt inactive pe mușchiul de broască neveratrinizat. După veratrină, mușchiul se comportă ca un mușchi vegetativ.

Rezumat

1. Influență favorizantă asupra acțiunii ionului K.
2. După veratrină, Ca și Adr, care nu produceau nici un efect asupra musculaturii neveratrinizate, acționează ca pe un mușchi vegetativ.

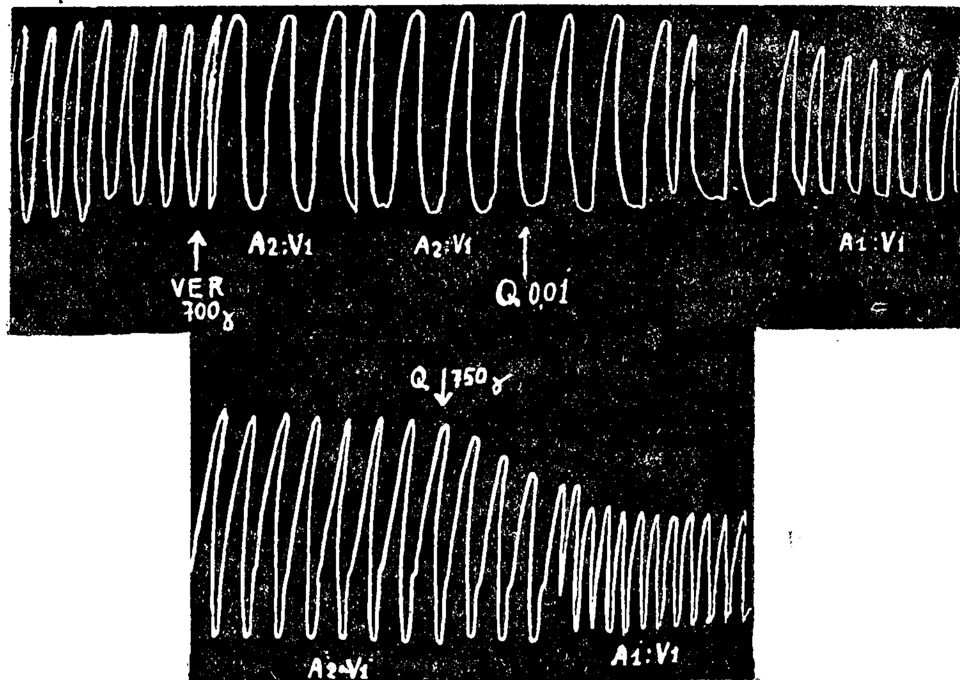


Fig. 102

Acest fenomen deosebit de interesant a rămas în studiu în laboratorul nostru.

Experiența 136 (fig. 102)

Inimă izolată de broască. Ringer.

Veratrina provoacă semiritm (A2: V1). Chinina îl face să dispară și micșorează contractilitatea.

Experiența 137 (fig. 103)

Inimă izolată de broască. Ringer.

Veratrina provoacă semiritm (A2: V1). Chinina nu face să dispară semiritmul, dar oprește inima în diastolă.

3. CONCLUZII GENERALE ASUPRA ACȚIUNII VERATRINEI

Veratrina a fost considerată de unii autori ca avînd o acțiune digitalică. Cercetările noastre arată mari diferențe între acțiunea veratrinei și acțiunea

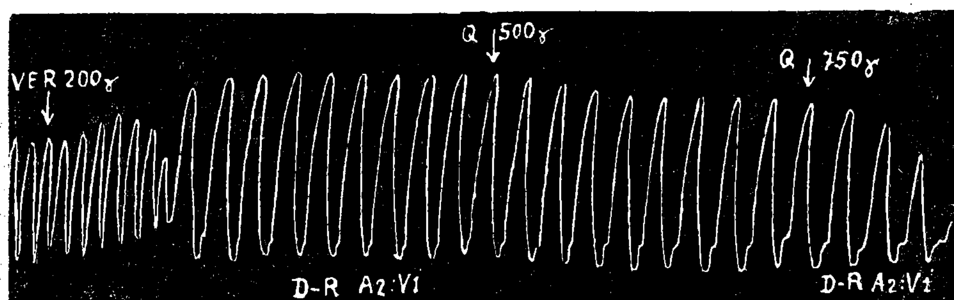


Fig. 103

medicamentelor digitalice, diferențe care ne determină să conchidem că veratrina nu are o acțiune digitalică.

1° *Acțiunea veratrinei asupra proprietăților fundamentale ale miocardului*

Cercetările noastre au arătat că medicamentele digitalice au în doză mică o acțiune cronodromotropă pozitivă și batmotonoinotropă negativă, iar în doză terapeutică o acțiune cronodromotropă negativă și batmotonoinotropă pozitivă. Nu am constatat această acțiune inversă a dozelor mici și a dozelor mari pentru veratrină.

Veratrina are o acțiune tonoinotropă pozitivă și în doză suficientă, oprește ventriculul în sistolă. Veratrina produce extrasistole și tulburări în conductibilitatea auriculo-ventriculară. Nu am constatat niciodată o acțiune cronotropă negativă.

2° *Acțiunea veratrinei asupra fazei refractare*

Medicamentele digitalice lungesc faza refractară, dar în cercetările noastre am obținut extrem de rar contracții peristaltice, precum și semiritm, afară numai dacă nu veratrinizăm în prealabil inima. Veratrina lungește foarte mult perioada

refractară şi într-o anumită doză, se obţine în mod constant ritmul 2 : 1. Deseori, lungirea fazei refractare este însoţită de o ridicare a tonusului, de extrasistole şi uneori de bloc auriculo-ventricular. Am constatat de mai multe ori peristaltism ventricular, ritm alternant sau contracţii alternante ale bazei şi vîrfului ventriculului.

Într-una din experienţe, 0,001 g veratrină ridică tonusul şi provoacă E—S. După aceea, durata sistolei ventriculului creşte şi se produce semiritm, prin faptul că fiecare a doua contracţie auriculară, căzînd în faza refractară absolută a ventriculului, nu se mai transmite la ventricul. O nouă doză de veratrină (0,002 g), adăugată în plin semiritm, ridică tonusul şi măreşte enorm durata sistolei ventriculare. După aceea, inima reîncepe să bată alternant sau foarte neregulat, unele din contracţii avînd o durată mai lungă.

Într-o altă experienţă, 200 γ veratrină măresc mai întîi tonusul şi apoi produc semiritm prin lungirea fazei refractare. Apare apoi un peristaltism al inimii, care se traduce grafic prin contracţii neregulate; apoi, contracţii alternative ale vîrfului şi bazei şi pe urmă, ritm alternant.

Într-o altă experienţă, se produce o mărire a contractilităţii, un bloc auriculo-ventricular, lungirea sistolei ventriculare şi E—S.

Lungirea fazei refractare a ventriculului, produsă în acelaşi timp cu un bloc auriculo-ventricular, dă un grafic interesant, în care găsim trei contracţii auriculare pentru o contracţie ventriculară: prima contracţie auriculară este urmată de o contracţie ventriculară de lungă durată, a doua undă de excitaţie auriculară cade în faza refractară a ventriculului şi nu este urmată de contracţie ventriculară, iar a treia excitaţie auriculară, deşi cade în plină diastolă a ventriculului, nu provoacă contracţia acestei cavităţi, deoarece conductibilitatea este întreruptă.

Într-o altă experienţă, veratrina produce o lungire progresivă a sistolei ventriculare, apoi peristaltism şi în urmă, semiritm.

Într-o altă experienţă, veratrina lungeşte sistola ventriculară şi opreşte apoi ventriculul în sistolă. Auriculul continuă să bată şi contracţiile sale se înscriu pe traseul ventricular.

Într-o altă experienţă, veratrina ridică tonusul, produce fenomenul de peristaltism şi după aceea, un ritm idio-ventricular.

Într-o altă experienţă, veratrina provoacă succesiv extrasistole, fenomenul de peristaltism şi semiritm.

Am cercetat acţiunea mediatorilor chimici şi a ionilor asupra fazei refractare, a cărei lungire după veratrină produce semiritm, şi am constatat următoarele: Ach şi KCl, chiar în cantitate foarte mică, fac să dispară imediat semiritmul, ceea ce arată că factorii inhibitori ai inimii micşorează faza refractară. Adr nu scurtează faza refractară, iar $CaCl_2$ o lungeşte.

Într-o altă experiență, Ach scurtează brusc durata sistolei ventriculare și fiecare contracție auriculară este urmată de o contracție ventriculară. După aceea, apare un ritm alternant, care arată că faza refractară nu s-a scurtat la normal și că o parte din fasciculii ventriculari au încă o fază refractară lungită și nu se contractă decît la fiecare a doua contracție auriculară.

În altă experiență, Ach, aplicată în plin semiritm, produce o inhibiție a contractilității și scurtează faza refractară și, prin urmare, durata contracției ventriculare, fiecare excitație auriculară fiind urmată de contracții ventriculare: semiritmul dispare.

Într-o experiență, $CaCl_2$ aplicat în plin semiritm, lungește și mai mult faza refractară și prin urmare, durata sistolei. KCl inhibă contractilitatea și face să dispară semiritmul, scurtînd faza refractară, fiecare contracție auriculară fiind urmată de contracții ventriculare. O nouă doză de veratrină produce din nou semiritm, care nu dispare după Adr, dar dispare după KCl.

Într-o altă experiență, Ach face să dispară ritmul 2 : 1 prin alt mecanism. Sistola ventriculară își păstrează aceeași lungime, dar Ach provoacă o rărire a ritmului sinusal care, deși contracția ventriculară este alungită, permite celei de a doua unde de excitație auriculară să treacă la ventricul. Fiecare contracție auriculară este așadar urmată de contracția ventriculară, dar cu un ritm sinusal foarte rar. Odată acțiunea cronotropă negativă a Ach terminată, ritmul își reia frecvența sinusală, diastola se scurtează și reapare semiritmul. O nouă doză de Ach rărește din nou ritmul sinusal și semiritmul dispare prin același mecanism, fără să se scurteze prin urmare durata sistolei ventriculare.

Într-o experiență, 0,01 g $CaCl_2$ adăugat în plin semiritm, provoacă oprirea inimii în sistolă, după care ventriculul are patru contracții de foarte lungă durată, mult mai lungă decît în plin semiritm. Așadar, $CaCl_2$ aplicat după veratrină, lungește și mai mult faza refractară. Oprirea în sistolă este datorită faptului pe care îl vom examina mai departe, că veratrina favorizează acțiunea ionului Ca.

Într-o altă experiență, de asemenea, $CaCl_2$ ridică foarte mult tonusul și mărește și mai mult durata sistolei ventriculare, alungită anterior prin veratrină.

Într-o altă experiență, Adr adăugată în plin semiritm, nu-l face să dispară. Ach produce dispariția semiritmului.

Am constatat că veratrina provoacă semiritmul mult mai constant și mai ușor decît strofantina.

Ach face să dispară semiritmul.

Chinina (împiedicînd acțiunea Ca) face să dispară semiritmul provocat de veratrină.

3° *Influenţa veratrinei asupra acţiunii factorilor vegetativi naturali*

Dozele mici de veratrină favorizează foarte puţin acţiunea simpatomimetică a adrenalinei. În doze mai mari, împiedică acţiunea simpatomimetică a adrenalinei.

Veratrina favorizează acţiunea simpatomimetică a ionului Ca.

Pe muşchiul abdominal de broască, veratrina măreşte acţiunea contracturantă a KCl. Asupra unui muşchi neveratrinizat, ionul de Ca şi Adr nu produc nici un efect. Asupra muşchiului veratrinizat, Ca în doză mică (amf P) produce o excitaţie şi în doză mare, o inhibiţie, iar Adr produce o inhibiţie.

Din toate aceste cercetări rezultă că acţiunea veratrinei se deosebeşte fundamental de acţiunea medicamentelor digitalice şi nu putem recunoaşte acestei substanţe o acţiune digitalică, aşa cum afirmă unii autori.

VIII. CERCETARI ASUPRA ACTIVITĂŢII TERAPEUTICE A PREPARATULUI DE DIGITALĂ: DIGITOZID $3^0/_{00}$ [1])

Aceste cercetări au fost făcute de colaboratorul nostru I. Bruckner.

S-a întrebuinţat mai întîi soluţia de digitozid $1^0/_{00}$, care în dozele administrate şi faţă de volume similare de soluţie de digitoxină $1^0/_{00}$, s-a dovedit a avea o activitate terapeutică foarte redusă. Am trecut din această cauză la cercetarea activităţii terapeutice a unei soluţii de digitozid $3^0/_{00}$. În cele ce urmează, vom descrie rezultatele terapeutice obţinute cu această din urmă soluţie.

S-a administrat digitozidul ($3^0/_{00}$) la 39 de bolnavi prezentînd diferite grade de insuficienţă cardiacă. Lăsînd la o parte bolnavii febrili, cu pericardită exsudativă sau pe cei cu fenomene discrete de insuficienţă a inimii, am rămas cu un total de 27 de observaţii clinice care fac obiectul studiului de faţă.

Toţi aceşti bolnavi au fost internaţi în clinică cu fenomene manifeste de insuficienţă cardiacă, hepatomegalie, edeme ale membrelor inferioare sau anasarcă. Dintre ei, 5 prezentau strictură mitrală, 3 insuficienţă aortică, 2 leziuni mitro-aortice; la 14 bolnavi, insuficienţa cardiacă era de origine pulmonară, la 3 era secundară sclerozei arterio-miocardice, iar 2 prezentau hipertensiune arterială. 10 dintre bolnavii noştri aveau fibrilaţie auriculară cronică.

Toţi bolnavii au fost cîntăriţi la internare şi apoi la intervale de 4—5 zile, la toţi s-a urmărit zilnic ritmul cardiac, volumul urinar, dacă au dispărut tulburările subiective, edemele, hipertrofia hepatică şi de asemenea, apariţia eventualelor fenomene de intoxicaţie medicamentoasă. Nici unul dintre ei nu primise un tratament digitalic în luna care a precedat internarea şi la nici unul nu s-au administrat purgative drastice sau diuretice mercuriale.

Iată, în rezumat, cîteva dintre observaţiile noastre clinice.

Observaţia nr. 1. Bolnava A. T., de 53 ani, casnică, se internează la 14 aprilie 1950 pentru dispnee de efort, palpitaţii, edeme ale membrelor inferioare. Cu 6 luni în urmă, a început să simtă greutate în respiraţie după eforturi mai mari, palpitaţii, nicturie. De 2 luni, resimte dureri în hipocondrul drept şi a observat edeme ale gambelor. La examenul obiectiv se constată:

Plămînii: raluri subcrepitante la ambele baze.

---

[1]) I. Bruckner

Aparat cardio-vascular: vîrful inimii în spaţiul V intercostal stîng, la 12 cm de linia medio-sternală, matitatea cardiacă depăşeşte sternul în dreapta cu 2,5 cm. Fibrilaţie auriculară cu ritm cardiac de 140 pe minut. Din cauza tahicardiei, la internare nu se pot percepe sufluri, în cursul evoluţiei după rărirea ritmului apar suflu sistolic, uruitură diastolică, clacment mitral de închidere la vîrf şi dedublarea zgomotului II la baza inimii. În momentul internării, jugularele erau turgescente, bolnava cianotică, presiunea arterială, 14/9.

Ficatul: măsoară 15 cm pe linia medio-claviculară dreaptă, dureros la presiune.

Electrocardiograma: fibrilaţie auriculară, deviaţie spre dreapta a axului electric, uşoară deprimare a segmentului S—T cu T negativ în derivaţia 3.

Ortodiagrama: diametre cardiace global mărite, profil mitral, pulsaţii cardiace de amplitudine redusă şi inegale.

Evoluţie şi tratament: S-a administrat digitozid, sol. 3 ‰ cîte 30 picături pe zi, timp de 5 zile şi în urmă 20 picături pe zi timp de alte 5 zile, în total 250 picături în 10 zile. Ritmul cardiac a scăzut la 100 în a 6-a zi de tratament, la 80 în a 10-a zi de tratament şi la 65 în a 12-a zi. Criza urinară s-a produs în ziua a 5-a de tratament, după ce bolnava primise 120 de picături soluţie digitozid. Ficatul a revenit la dimensiuni normale, bolnava a pierdut 13,5 kg în cursul internării.

În rezumat: la o bolnavă cu boală mitrală, fibrilaţie auriculară în insuficienţă cardiacă, diureza ajunge la 2 200 cm³ în 24 de ore la a 5-a zi de tratament, după o doză totală de 120 de picături de digitozid. Ritmul cardiac scade la 80 de pulsaţii pe minut în a 10-a zi de tratament, după un total de 230 de picături de digitozid. În 11 zile, bolnava pierde 13,5 kg. Ca fenomene toxice, bolnava a prezentat greţuri după 120 de picături de digitozid, care au dispărut repede după întreruperea pentru 24 de ore a administrării medicamentului.

Observaţia nr. 2. Bolnavul C. P., în vîrstă de 62 de ani, muncitor agricol, se internează la 13 aprilie 1950, pentru: tuse cu expectoraţie muco-purulentă, dispnee continuă, edeme ale membrelor inferioare, dureri continue în hipocondrul drept. Bolnavul, un vechi tuşitor, a început să aibă dispnee de efort cu 2 luni în urmă şi edemele membrelor inferioare au apărut cu o lună înaintea internării.

La examenul obiectiv, se constată:

Plămînii: hipersonoritate la baze, raluri bronşice diseminate.

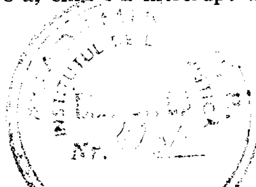
Aparat cardio-vascular: limitele cordului nu se pot delimita din cauza emfizemului, fibrilaţie auriculară, ritm 120, zgomote surde; tensiunea arterială 14/9; turgescenţa venelor jugulare.

Ficatul: măsoară 16 cm pe linia medio-claviculară dreaptă, foarte dureros la presiune la nivelul epigastrului.

Electrocardiograma: Fibrilaţie auriculară, deviaţie spre dreapta a axului electric, T_2 şi T_3 negativ.

Ortodiagrama: mărirea globală de volum a cordului.

Bolnavul a primit cîte 20 de picături digitozid, soluţie 3 ‰ pe zi, timp de 8 zile. Ritmul cardiac a scăzut progresiv la 100 în ziua a 2-a, 90 în ziua a 4-a, 68 în ziua a 7-a şi 60 în ziua a 11-a de internare. Criza urinară a început în ziua a 3-a şi a atins maximum în ziua a 4-a de tratament. Ficatul s-a redus progresiv, atingînd diametrul normal în a 6-a zi de tratament. În cursul internării, bolnavul a pierdut 12 kg în timp de 11 zile. Vărsături trecătoare au apărut în ziua a 8-a, cînd s-a întrerupt administrarea medicamentului.



În rezumat: bolnavul prezenta insuficiență cardiacă dreaptă, cu fibrilație auriculară, secundare emfizemului pulmonar și bronșitei cronice. Diureza a atins maximum după 60 de picături de digitozid și ritmul inimii a scăzut de la 120 de pulsații, la 68 de pulsații în a 7-a zi de tratament, după un total de 130 de picături. Bolnavul a avut vărsături după 150 de picături, în a 8-a zi de tratament.

A părăsit spitalul complet dezinfiltrat, după ce a pierdut în greutate 12 kg și cu ficatul în limite normale.

Observația nr. 3. Bolnavul C. I., în vîrstă de 38 de ani, muncitor necalificat, se internează la 8 aprilie 1950, pentru dispnee de efort și edeme ale membrelor inferioare apărute cu 3 săptămîni în urmă. Bolnavul este un vechi fumător și a suferit de bronșite repetate.

La examenul fizic, se constată:

Plămîni: raluri bronșice diseminate, raluri subcrepitante la ambele baze.

Aparat cardio-vascular: șocul apexian în spațiul V stîng pe linia axilară anterioară, marginea dreaptă a inimii depășește sternul cu 2 cm. Ritm sinusal, 120 pe minut. Galop presistolic la vîrf, zgomotul al doilea întărit la bază, presiunea arterială 10 jum./8. Cianoza mucoaselor.

Ficatul: măsoară 15 cm pe linia medio-claviculară dreaptă, dureros la presiune.

Electrocardiograma: ax electric deviat spre dreapta, P_2 de aspect pulmonar, deprimarea segmentului S—T în derivațiile 1 și 2. T_1 și T_3 negative.

Ortodiagrama: umbră cardiacă cu diametre global mărite.

Evoluție și tratament: bolnavul a fost tratat cu soluție digitozid 3‰ cîte 20 de picături pe zi primele 2 zile, apoi 40 de picături pe zi timp de 3 zile, în urmă 20 picături pe timp de 3 zile și 10 picături pe zi timp de 4 zile — în total 260 de picături în 12 zile. Ritmul cardiac a scăzut încet și progresiv de la 120, cifra inițială, la 100 în ziua a 2-a, 80 de bătăi în ziua a 7-a, 60 de bătăi în ziua a 12-a. Volumul urinei a crescut, încît a atins nivelul cel mai ridicat în ziua a 8-a, cînd bolnavul a urinat 2 500 cm^3. Bolnavul a pierdut 7,5 kg în greutate în cursul internării.

În rezumat: la un bolnav cu insuficiență cardiacă de tip drept, secundară unei bronșite cronice cu scleroză pulmonară, se obține dispariția semnelor de insuficiență cardiacă după un total de 260 de picături digitozid. În timp de 2 săptămîni, ritmul cardiac scade de la 120 de pulsații, la 60, greutatea bolnavului scade cu 7,5 kg, ficatul revine la dimensiuni normale. Diureza atinge un maximum de 2 500 cm^3 în 24 de ore după 190 de picături de digitozid în a 8-a zi de tratament. Nu a prezentat semne de intoxicație digitalică.

Observația nr. 4. Bolnava A. M. I., casnică, de 37 de ani, se internează în spital la 16 mai 1950, cu ortopnee și anasarcă. Bolnava a mai prezentat semne de insuficiență cardiacă cu un an în urmă. Cu 2 săptămîni înaintea internării, apar brusc fenomene de edem pulmonar și apoi, în scurtă vreme, anasarcă. În momentul internării, bolnava este cianotică și ortopneică.

Plămîni: submatitate pe un lat de palmă la ambele baze, unde se aud raluri subcrepitante mici.

Aparat cardio-vascular: vîrful inimii în spaţiul VI intercostal stîng pe linia axilară anterioară. Ritmul complet neregulat, 120 pe minut. La auscultaţie, suflu diastolic dulce pe marginea stîngă a sternului, cu propagare spre apendicele xifoid. La vîrf, uruitură diastolică şi scurt suflu sistolic. Dedublarea zgomotului II. Presiunea arterială 16/7 jum. Stază jugulară accentuată.

Ficatul: mărit de volum, măsoară 17 cm, depăşeşte cu 2 laturi de deget marginea coastelor false, dureros la presiune, cu reflux hepato-jugular. Diureza, 100 cm^3 în primele 24 de ore.

Electrocardiograma: fibrilaţie auriculară, deprimare a segmentului S—T în derivaţia I şi II.

Ortodiagrama: inimă global mărită de volum, cu dilataţia auriculului stîng.

Evoluţie şi tratament: S-au administrat 40 de picături digitozid 3 ‰ în prima zi 25 de picături zilnic primele 3 zile şi 20 picături zilnic următoarele trei — în total 175 de picături digitozid în 7 zile.

Ritmul cardiac a scăzut la 70 în ziua a 4-a de tratament, cifră la care a rămas în cursul internării. În ziua a 8-a apare bigeminism extrasistolic. Criza urinară începe în ziua a 3-a, cînd volumul urinei este de 800 cm^3, pentru a se ridica la 2 000 cm^3 pe zi în următoarele 2 zile, după care scade progresiv. Tulburările subiective se reduc treptat, bolnava pierde 8 kg din greutate în primele zile şi 14 kg în cursul internării.

Deci, la o bolnavă cu insuficienţă cardiacă secundară unei endocardite mitro-aortice, cu fibrilaţie auriculară, internată la a doua decompensare, ritmul revine la normal şi diureza creşte mult după un total de 90 de picături de digitozid administrate în timp de 3 zile. În cursul tratamentului, după 175 de picături pe care bolnava le-a primit în curs de 7 zile, edemele dispar complet şi greutatea se reduce cu 14 kg. Ca fenomene toxice, bolnava a prezentat bigeminism extrasistolic în a 8-a zi de tratament, după un total de 180 de picături de digitozid.

Observaţia nr. 5. Bolnavul C. Ch., în vîrstă de 67 de ani, bucătar, se internează la 11 aprilie 1950 pentru dispnee continuă, edeme mari ale membrelor inferioare, tuse cu expectoraţie muco-purulentă, tulburări ce durează de aproximativ 4 săptămîni. Bolnavul a mai prezentat fenomene de insuficienţă cardiacă în anul 1948. În momentul internării, este afebril ortopneic, cianotic, cu anasarcă.

Plămîni: submatitate pe un lat de palmă la ambele baze, la auscultaţie numeroase raluri sibilante şi ronflante. Respiraţia diminuată la baze.

Aparat cardio-vascular: vîrful inimii şi aria matităţii cardiace nu pot fi determinate din cauza emfizemului pulmonar. Fibrilaţie auriculară şi ritm de 140 pe minut. Zgomote cardiace surde, fără zgomote supraadăugate. Venele jugulare turgescente, arterele radiale şi humerale de consistenţă crescută, presiunea arterială, 18 jum./10.

Ficatul: mărit de volum, depăşeşte marginea costală cu un lat de palmă. Măsoară 17 cm pe linia medio-claviculară. Dureros la palpare.

Electrocardiograma: fibrilaţie auriculară, segmentul S—T subdenivelat în toate derivaţiile, T_1 bifazic, T_2 şi T_3 negative.

Ortodiagrama: inimă global mărită, nivel de lichid la ambele baze pulmonare.

În rezumat, la un bolnav de 67 de ani cu insuficienţă cardiacă totală, secundară emfizemului pulmonar, bronşitei cronice, arteriosclerozei şi hiper-

tensiunii arteriale, se obţin scăderea ritmului cardiac la 76 de pulsaţii pe minut şi normalizarea diurezei după 120 de picături de digitozid administrate în timp de 6 zile. În cursul tratamentului, bolnavul pierde 9,5 kg în greutate şi se dezinfiltrează cu totul. Ca semne de intoxicaţie, a prezentat greţuri în a 9-a zi de tratament, după un total de 180 de picături de digitozid.

Observaţia nr. 6. Bolnavul St. C., de 65 de ani, muncitor agricol, se internează la 8 mai 1950 pentru dispnee de efort, tuse cu expectoraţie muco-purulentă, tumefacţia membrelor inferioare. Bolnavul tuşeşte de 10 ani. Fenomenele de insuficienţă cardiacă au apărut cu o săptămînă în urmă.

La examenul obiectiv, se constată:

Plămîni: dilataţie emfizematoasă a toracelui, cu hipersonoritatea bazelor, raluri ronflante şi sibilante diseminate pe toată aria pulmonară.

Aparat cardio-vascular: limitele inimii greu de delimitat, ritm neregulat, 120 pe minut, zgomote foarte surde, cianoză a extremităţilor, turgescenţă însemnată a venelor jugulare, presiunea arterială 16/10.

Ficatul: depăşeşte marginea costală cu 5 cm, măsoară 18 cm pe linia medio-claviculară dreaptă, foarte dureros la presiune. Urina concentrată, 200 cm³ în primele 24 de ore.

Evoluţie şi tratament: bolnavul a fost tratat cu sol. digitozid 3⁰/₀₀ în doza de 30 picături pe zi timp de 4 zile şi apoi 10 picături zilnic încă 10 zile — în total 220 picături în 14 zile. Ritmul cardiac a scăzut de la 120 la 100 în ziua a 4-a de tratament şi la 75 în ziua a 7-a. Criza urinară a început în ziua a 5-a, pentru a atinge un maximum de 2500 cm³ pe zi în a 8-a zi de tratament. Tulburările subiective, edemele, ficatul s-au redus progresiv. Bolnavul a pierdut 12 kg în greutate în cursul tratamentului.

Deci, la un bronşitic cronic, emfizematos, cu fibrilaţie auriculară şi insuficienţă cardiacă dreaptă, diureza ajunge la 2500 cm^3 după un total de 150 de picături de digitozid, luate timp de 7 zile; ritmul cardiac scade la 76, deficitul pulsului dispare. După un total de 220 de picături de digitozid, administrate în timp de 14 zile, bolnavul pierde 12 kg în greutate. Nu a prezentat fenomene toxice.



Reiese din observaţiile clinice ale bolnavilor trataţi cu soluţie de digitozid $3^0/_{00}$ că acest preparat de digitală are o acţiune terapeutică cu totul similară celei a foilor de digitală sau soluţiei de digitoxină $1^0/_{00}$. Cantitatea medie de medicament care produce un efect terapeutic sigur este de aproximativ 90—150 de picături, administrate în timp de 3—4 zile. Manifestări toxice trecătoare, ca: greţuri, vărsături, bigeminism, am observat numai la o parte dintre bolnavi, după cantităţi de 120—180 de picături.

Numai la 5 dintre cei 27 de bolnavi studiaţi nu am obţinut o ameliorare clinică. La aceştia, nici folosirea ulterioară a strofantinei, a maceraţiei de foi de digitală sau a soluţiei de digitoxină cristalizată nu a produs o ameliorare a stării funcţionale a miocardului.

Reiese din aceste observații clinice că, la volume egale, soluția de digitozid 3$^0/_{00}$ este mai puțin activă decît clasica soluție de 1$^0/_{00}$ digitoxină cristalizată. Dacă ținem seama numai de experiența clinică, acțiunea soluției de digitozid experimentată echivalează cu aproximativ 2/3 din aceea a unui volum egal de soluție de digitoxină cristalizată 1$^0/_{00}$. Pentru tratament, se vor utiliza cantități cu 50$^0/_0$ mai mari decît soluția de digitoxină (adică 15 picături de digitoxid 3$^0/_{00}$ ar echivala cu aproximativ 10 picături de digitoxină 1$^0/_{00}$).

În concluzie, preparatul digitozid are o activitate terapeutică cu totul similar celei a preparatelor active galenice sau purificate de foi de digitală. Activitatea soluției de digitozid 3$^0/_{00}$ pare a fi aproximativ 2/3 din activitatea unui volum egal de soluție de digitoxină 1$^0/_{00}$.

IX. CERCETARI CLINICE ASUPRA PULBERII DE FOI DE DIGITALA ROMÎNEASCA[1]

Institutul chimico-farmaceutic al Ministerului Sănătăţii a pus la dispoziţia Institutului de fiziologie normală şi patologică al Academiei R.P.R., spre a fi studiată, pulberea de foi de digitală cultivată şi preparată în ţară. Ea a fost cercetată din punct de vedere experimental şi clinic.

În articolul de faţă redăm rezultatele clinice obţinute prin administrarea pulberii de digitală la bolnavii suferinzi de insuficienţă cardiacă. Cercetările au fost făcute de colaboratorul nostru S. Rosenzweig. Au fost trataţi 50 de bolnavi, dintre care 20 de femei şi 30 de bărbaţi. Vîrsta bolnavilor a variat între 12 şi 75 de ani, majoritatea fiind între 40 şi 50 de ani. După cum se constată din tabloul nr. 1, afecţiunile cardiace pe care le-au prezentat cazurile noastre, au fost în cea mai mare parte afecţiuni valvulare (32 de bolnavi), dintre care leziuni valvulare mitrale au prezentat 23 de cazuri, leziuni valvulare aortice, 5 cazuri şi leziuni duble mitrale şi aortice, 4 cazuri. Cea mai mare parte dintre leziunile valvure erau de etiologie reumatismală (29 de cazuri) şi numai în 3 cazuri, leziunile valvulare, erau de origine sifilitică. Dintre bolnavii cu leziuni valvulare, 3 prezentau o endocardită dilentă supraadăugată; 8 cazuri prezentau leziuni de origine arterio-sclerotică (leziuni de scleroză coronariană şi miocardică, leziuni de aortită şi scleroză renală); în alte 5 cazuri bolnavii prezentau hipertensiune arterială cu fenomene de insuficienţă ventriculară stîngă; în fine, în 5 cazuri erau bolnavi a căror insuficienţă cardiacă era datorită unor cauze pulmonare (bronşită cronică, emfizem, fibroză pulmonară).

Din totalul de 50 de cazuri, în 21 exista fibrilaţie auriculară, într-un caz flutter auricular, iar în 6 cazuri, aritmie extrasistolică; în restul cazurilor, ritmul cardiac sinusal era regulat. În ceea ce priveşte fenomenele de insuficienţă cardiacă pe care le-au prezentat bolnavii, putem spune că, din cele 50 de cazuri, în 27 de cazuri existau la internare fenomene grave de insuficienţă cardiocirculatorie (dispnee de efort şi de decubit, cianoză, stază pulmonară accentuată, hepatomegalie, uneori cianoză hepatică, edeme mari ale membrelor inferioare şi ale regiunii lombo-sacrate, unii dintre bolnavi avînd şi ascită sau hidrotorace,

[1]) S. Rosenzweig.

toţi avînd pînă atunci repetate crize de insuficienţă); în 14 cazuri, existau fenomene de insuficienţă moderată (dispnee de efort, stază pulmonară şi hepatică mărirea matităţii cardiace, zgomot de galop şi crize de astm cardiac nocturn); în sfîrşit, 9 cazuri prezentau fenomene uşoare de insuficienţă (erau la prima decompensare, toate fenomenele fiind discrete, puţin manifeste) (fig. 104).

Tuturor bolnavilor li s-au făcut următoarele examene: examenul complet al urinei, ureea sanguină, hemograma, viteza de sedimentare, radioscopia pul-

DIAGNOSTICUL AFECŢIUNEI CARDIO-VASCULARE	Sex		Ritm cardiac				Insuficienţă cardiacă		
	Bărbaţi	Femei	Ritm regulat	Extrasistole	Fibrilaţie auric.	Fluter auric.	gravă	moderată	uşoară
Boală mitrală	11	12	8	2	12	1	15	5	3
Insuficienţă aortică	3	2	3	—	2	—	2	2	1
Dublă leziune mitrală şi aortică	2	2	1	1	2	—	2	1	1
Arterioscleroză. Scleroză coronariană şi miocardică	6	2	2	1	5	—	6	2	—
Hipertensiune arterială	4	1	4	1	—	—	—	2	3
Cardio-pulmonari	4	1	4	1	—	—	2	2	1
TOTAL	30	20	22	6	21	1	27	14	9

Fig. 104

monară, ortodiagrama inimii şi electrocardiograma. Aceste examene se făceau la internare, în timpul tratamentului şi înainte de părăsirea clinicii.[1] S-a notat în fiecare zi frecvenţa ritmului la cord şi la radială, presiunea arterială, diureza şi bolnavii erau cîntăriţi la 4—5 zile.

S-a căutat, pe cît posibil,ca bolnavii să fie supuşi unui tratament cît mai uniform. În general, la internare se administra un purgativ (sulfat de sodiu, 30 g), în caz de tuse supărătoare se dădeau calmante, iar în caz de insomnie, luminal, 0,10 g. În cazurile de edeme accentuate, se adăuga teobromină sau diuretină, cîte 0,50 g de 3—4 ori pe zi şi în foarte rare cazuri s-au administrat diuretice mercuriale. Bolnavii au stat în repaus la pat, permiţîndu-li-se deplasăsările necesare spălatului, meselor etc. Regimul alimentar era compus la început din lapte, iaurt, crudităţi şi compot, la care se adăugau, pe măsura dispariţiei

fenomenelor de insuficienţă cardiacă, făinoase, legume şi carne. Lichidele au fost permise în cantitate moderată, iar sarea complet interzisă.

Pulberea de foi de digitală s-a administrat sub formă de tablete gata preparate, de cîte 0,05 g. Dozarea digitalei se făcea în raport cu intensitatea fenomenelor de insuficienţă şi cu frecvenţa ritmului cardiac. În general, au fost necesare, în formele grave, 0,30 g pe zi, iar în formele moderate, 0,20 g digitală pe zi, repartizată în două doze egale, luate dimineaţa şi seara. Aceste doze iniţiale se menţineau cam 2—3 zile, apoi dozele erau micşorate pe măsură ce se ameliorau fenomenele şi se rărea ritmul. Micşorarea dozei se făcea treptat, menţinîndu-se apoi o doză de întreţinere, care în unele cazuri a fost de 0,10 g zilnic, iar în altele, de 0,05 g digitală. În rare cazuri, au fost necesare doze mai mari de digitală, pentru ca bolnavii să iasă din insuficienţă. Astfel, în 4 cazuri de boală mitrală şi fibrilaţie auriculară cu fenomene accentuate de insuficienţă cardiacă, repetată de mai multe ori, a fost necesară o doză zilnică de 0,40 g digitală, timp de 5 zile iar în 2 cazuri de insuficienţă aortică, fibrilaţie auriculară şi fenomene de insuficienţă ventriculară stîngă, a fost necesară o doză de 0,45 g zilnic, timp de 4 zile, pentru ca bolnavii să înceapă să prezinte semne de ameliorare. În ceea ce priveşte doza de întreţinere, care în majoritatea cazurilor a fost de 0,10 g zilnic, în cazurile de mai sus a fost necesară o doză de 0,20 g pulbere de digitală, iar în alte 3 cazuri de scleroză coronariană şi miocardică, cu leziuni degenerative avansate, doza zilnică de întreţinere a fost de 0,15 g digitală. În schimb însă, în 6 cazuri de boală mitrală cu fibrilaţie auriculară, într-un caz de dublă leziune mitro-aortică, precum şi în 3 cazuri de scleroză pulmonară cu miocardită cronică, doza zilnică de întreţinere a fost de numai 0,05 g pulbere de digitală.

Cu dozările descrise mai sus, s-au constatat puţine cazuri de acumulare şi de intoxicaţie digitalică. Bolnavii fiind sub supraveghere zilnică, se întrerupea digitaloterapia de îndată ce se constata pierderea poftei de mîncare, senzaţie de greaţă, sau dacă ritmul cardiac ajungea la 50—55 pe minut. În aceste cazuri, era suficient să se suspende digitala pentru 24 de ore, pentru ca apoi să fie reluată. În 4 cazuri, s-a administrat în mod intenţionat doze mai mari de digitală (0,50 g timp de 2-4 zile) tocmai pentru a se cerceta capacitatea de acumulare şi de producere a fenomenelor de intoxicaţie, ştiindu-se că acestea sînt unele din condiţiile pe care trebuie să le posede o digitală terapeutică activă. În adevăr, în toate 4 cazurile au apărut semnele de supradozare: piederea poftei de mîncare, greaţă, vărsături, cefalee, bradicardie, iar în 2 cazuri s-a constatat ritm bigeminat. Fenomenele au dispărut după 48 de ore de la suspendarea digitalei.

A fost de asemenea urmărită acţiunea digitalei cu ajutorul electrocardiogramei. În majoritatea cazurilor, după a treia zi de la administrarea digi-

Ш.Санье и М.Фрержак изучают лишь дигиталисовые глюкозиды, происходящие от Strophantus, Digitalis, Apocynum, Periploca, Nerium, Thevetia, Gomphocarpus, Cerbera, Convallaria, Helleborus, Antiaris Adonium, Calotropis, Scilla, Tanghinia.

Изучая определения, данные дигиталисовым лекарственным веществами и большому числу веществ, относящимся к этой группе, авторы этой книги отмечают путаницу, встречающуюся в этой области.

Исследования, произведенные до настоящего времени Д. Даниелополу и сотрудниками на ряде этих веществ, показывают, что дигиталисовыми веществами можно считать только глюкозиды наперстянки, строфанта и морозника. Ландыш, адонис, периплоцин, метиловый фиолетовый, кристаллический фиолетовый, вератрин, бариевые соли не могут считаться веществами с дигиталисовым действием. Д. Даниелополу не сомневается, что, помимо наперстянки, строфанта, и морозника, другие вещества, не изученные им, могут быть включены в дигиталисовые лекарственные вещества, но из веществ, изученных до настоящего времени, лишь наперстянка, строфант и морозник соответствуют определению, данному этим автором.

Определения, данные до настоящего времени, не имеют научного основания. Очень трудно ограничить дигиталисовую группу по определениям, данным разными авторами по ее токсическому действию на сердце или по увеличению сердечного тонуса, потому что то или иное вещество, якобы, приводит к норме больные сердечные волокна (что в действительности никогда не случается) или потому, что то или иное вещество увеличивает силу сердечного сокращения и уравновешивает орган. Невозможно допустить никакого сближения между вератрином, кофеином, эпинефрином, бариевыми и кальциевыми солями и дигиталисовыми лекарственными веществами.

Особенно странно, что авторов интересует в их описаниях, с точки зрения терапевтической, действие на сердечно-сосудистую систему, как будто эти вещества имеют элективное действие на эту систему.

Исследования неспецифической фармакодинамики Д. Даниелополу установили, что дигиталисовые лекарственные вещества не являются сердечными лекарственными веществами, а общими лекарственными веществами, которые действуют на эффекторные клетки всех рабочих органов, на железы внутренней секреции и нервные центры. Авторы доказывают еще и то, что все три воздействия (на нервную систему, на систему желез внутренней секреции и эффекторную систему рабочих органов) находятся в взаимосвязи, о чем следует помнить при назначении наперстянки.

Б. ОПРЕДЕЛЕНИЕ ДИГИТАЛИСОВЫХ ЛЕКАРСТВЕННЫХ ВЕЩЕСТВ по Даниелополу

Дигиталисовые лекарственные вещества имеют по Даниелополу два действия: неспецифическое, влияющее на действие естественных вегетативных факторов (ацетилхолин, симпатин, ионы, холинэстераза, адреналиноокисляющие факторы, гормоны, витамины), и собственное, или специфическое.

Ниже приводится определение дигиталисовых лекарственных веществ, к которому привели Д. Даниелополу его исследования.

«Дигиталисовыми лекарственными веществами являются те вещества, которые образуют с протоплазмой всех клеток организма устойчивый комплекс (диги-

талисо-протоплазматический комплекс), которые своим неспецифическим действием увеличивают все виды реактивности всех клеток организма (эффекторные клетки рабочих органов, клетки желез внутренней секреции, нервной системы). В терапевтических дозах они усиливают на рабочем органе положительные реактивности более, чем отрицательные, за исключением эмбриональной ткани сердца, где отрицательные реактивности усиливаются более. Таким образом дигиталисовые лекарственные вещества благоприятствуют (с тем или иным преобладанием) действию естественных факторов, которые поддерживают функцию клеток. В малых дозах (ниже терапевтических) дигиталисовые лекарственные вещества усиливают отрицательные реактивности более, чем положительные, за исключением эмбриональной ткани сердца, где они усиливают главным образом положительные реактивности. Помимо воздействия на реактивности сердечной мышцы, дигиталисовые лекарственные вещества благоприятствуют действию ацетилхолина и симпатина, инактивируя холинэстеразу (антиацетилхолинолитическое действие) и адреналинокисляющие факторы, (антиадреналинокисляющее действие). На клетках желез внутренней секреции и нервной системы, имеющих только положительную реактивность, дигиталисовые лекарственные вещества повышают эту реактивность и делают клетки более восприимчивыми к действию ацетилхолина и иона калия. Сюда добавляется антиацетилхолинолитическое действие, благоприятствующие действию ацетилхолина. При очень большой дозе выявляется очень ясно специфическое действие, характеризующееся необратимыми явлениями (остановка сердца лягушки в систоле, конечная тахиаритмия у млекопитающих, необратимая контрактура кишок или матки и т. д.); в этом состоянии орган больше не отвечает химическим медиаторам, ионам или нервным и местным раздражениям».

Авторы добавляют к этому определению следующие подробности.

а) Дигиталисовые лекарственные вещества образуют устойчивый комплекс с протоплазмой всех клеток, который разрешает им долго действовать, что очень важно при лечении сердечной недостаточности.

б) Неспецифическим действием дигиталисовых лекарственных веществ терапевтические дозы увеличивают положительные реактивности более, чем отрицательные на всех клетках организма, за исключением эмбриональной ткани сердца, где они увеличивают отрицательные реактивности более, чем положительные.

Из этого следует, что:

— на зрелой сердечной мышце (орган, для которого симпатин является возбуждающим, а ацетилхолин тормозящим), от которой зависят возбудимость, сократимость и тонус, дигиталисовые лекарственные вещества усиливают положительные реактивности более, чем отрицательные, благоприятствуют факторам возбуждения (симпатин и кальций) более, чем факторам торможения (ацетилхолин и калий) и производят положительный батмо-тоно-инотропный эффект;

— на эмбриональной сердечной мышце (орган, для которого симпатин является возбуждающим, а ацетилхолин тормозящим), от которой зависят автоматичность и проводимость, дигиталисовые лекарственные вещества увеличивают отрицательные реактивности более, чем положительные, благоприятствуют факторам торможения (ацетилхолин и калий) более, чем факторам возбуждения (симпатин и кальций) и производят отрицательный хроно-дромотропный эффект;

— дигиталисовые лекарственные вещества в большой дозе увеличивают рефрактерную фазу и могут вызвать полуритм; но это явление наблюдается довольно редко при применении дигиталисовых лекарственных веществ; оно наблюдается постоянно при вератрине, который также увеличивает рефрактерную фазу; после вератрина дигиталисовые лекарственные вещества вызывают легко полуритм;

— дигиталисовые лекарственные вещества на сосудах общего кровообращения (органы, для которых симпатин является возбуждающим, а ацетилхолин тормозящим) увеличивают положительные реактивности более, чем отрицательные, более благоприятствуя действию симпатина, чем ацетилхолина; на венечных сосудах (органы, для которых симпатин является тормозящим, а ацетилхолин возбуждающим) они более увеличивают положительные реактивности, чем отрицательные и более благоприятствуют действию—ацетилхолина, чем симпатина; на других органах (органы, для которых симпатин является тормозящим, а ацетилхолин возбуждающим), как бронхи, пищеварительный тракт, матка, мочевые пути, они увеличивают положительные реактивности более, чем отрицательные и благоприятствуют действию возбуждающих факторов (ацетилхолин и калий) более, чем тормозящих факторов (симпатин и кальций); на клетках внутренней секреции и нервной системы, имеющих только положительную реактивность они увеличивают ее и благоприятствуют действию факторов стимулирующих, какими являются главным образом ацетилхолин и ион калия.

Авторы этой работы изучают действие дигиталисовых лекарственных веществ на мигательную перепонку, рабочий орган, имеющий одну только отрицательную реактивность, на эректильную мышцу мужского полового органа, на мышцу селезенки и на прочие рабочие органы, как например на гематопоэтическую систему, ретикуло-эндотелиальную ткань.

в) Своим неспецифическим действием дигиталисовые лекарственные вещества в малой дозе (ниже терапевтической) производят действие, обратное терапевтическим дозам, выражающееся на сердце хроно-дромотропным положительным действием и батмо-тоно-инотропным отрицательным действием, а на сосудах общего кровообращения расширением сосудов.

г) В большой дозе, своим специфическим действием дигиталисовые лекарственные вещества ведут к необратимым поражениям клетки, которые отнимают у последней способность реагировать на химические медиаторы, на ионы, на нервное или местное раздражение.

д) Дигиталисовые лекарственные вещества стимулируют секрецию адреналина и функцию нервных клеток.

Два великих «секрета» терапевтического действия наперстянки заключаются в следующем:

а) Обратное действие на зрелую мышцу, от которой зависят возбудимость‘ тонус и сократимость, и на эмбриональное волокно сердца, от которого зависят автоматичность и проводимость, что допускает отрицательное хроно-дромотропное действие (увеличивающее длительность диастолы и уменьшающее диастолическую недостаточность сердечной мышцы) и положительное батмо-тоно-инотропное действие (увеличивающее сократительную силу сердца). Целью, преследуемой терапией, является достижение гармонирующего соотношения увеличения длительности диастолы и усиления систолы. Только дигиталисовые лекарственные вещества обладают этим свойством.

б) Образование «дигиталисо-протоплазматического комплекса», допускающего длительное действие дигиталисовых лекарственных веществ, столь необходимое для получения желаемых эффектов. Только дигиталисовые лекарственные вещества выполняют эти условия.

Явление кумуляции основано на образовании этого комплекса, более длительного при применении наперстянки, чем при применении морозника, и более длительного при применении этого последнего, чем при применении строфантина.

Это определение относится пока только к лекарственным веществам, изученным до сего времени Д. Даниелополу и сотрудниками, к наперстянке, строфантину и морознику. Не подлежит однако сомнению, что и другие лекарственные вещества, еще не исследованные авторами, входят в группу дигиталисовых лекарст енных веществ.

Во всяком случае ландыш, адонис, периплоцин, метиловый фиолетовый, кристаллический фиолетовый, бариевые соли и вератрин, считающиеся разными авторами дигиталисовыми лекарственными веществами, не заслуживают этого названия. Они не соответствуют определению, данному Даниелополу. Они должны быть вычеркнуты из списка терапевтических средств, применяемых при сердечных болезнях.

В. ПОДРОБНОСТИ, ОТНОСЯЩИЕСЯ К ДЕЙСТВИЮ ДИГИТАЛИСОВЫХ ЛЕКАРСТВЕННЫХ ВЕЩЕСТВ

I. Правило малых и больших доз и правило интерреактивного отношения в законе преобладаний, в применении к дигиталисовым лекарственным веществам

Закон преобладаний является составной частью «трех основных законов», управляющих механизмом, регулирующим функции организма: закона амфомеханизма, закона преобладаний и закона кругового механизма. Следуя этим законам, функции организма уравновешиваются антагонистическими силами, взаимно стимулирующими одна другую (закон амфомеханизма), причем одна из сил преобладает над другой (закон преобладаний) и эти явления происходят постоянно круговым порядком (закон кругового механизма).

Д. Даниелополу установил в законе преобладаний два правила: правило малых и больших доз и правило интерреактивного отношения.

Авторы этой работы отсылают читателя к более ранним публикациям для ознакомления с подробностями своих исследований, приведших к установлению этих правил, в данной же работе рассматриваемые вопросы обсуждаются лишь с точки зрения действия дигиталисовых лекарственных веществ.

1. *Правило малых и больших доз, в применении к действию дигиталисовых лекарственных веществ*

В предыдущем параграфе авторы показали, что малые дозы наперстянки (ниже терапевтических) имеют неспецифическое действие, обратное тому, которым обладают терапевтические дозы. На зрелой сердечной мышце терапевтические дозы усиливают положительные реактивности более, чем отрицательные и более благоприятствуют действию возбуждающих (симпатин и кальций), чем тормозя-

щих факторов (ацетилхолин и калий); на эмбриональной сердечной мышце они повышают отрицательные реактивности более, чем положительные и более благоприятствуют действию тормозящих (ацетилхолин и калий), чем возбуждающих факторов (симпатин и кальций). Так как автоматичность и проводимость зависят от эмбриональной системы сердца, а возбудимость, сократимость и тонус зависят т зрелого мышечного волокна следует заключить, что терапевтические дозы производят своим специфическим действием отрицательный хроно-дромотропный и положительный батмо-тоно-инотропный эффект.

Малые дозы (ниже терапевтических) производят совершенно обратное действие. На зрелой сердечной мышце они повышают отрицательные реактивности более, чем положительные и более благоприятствуют действию тормозящих (ацетилхолин и калий), чем возбуждающих факторов (симпатин и кальций); на эмбриональной сердечной мышце они больше повышают положительные реактивности, чем отрицательные и более благоприятствуют возбуждающим (симпатин и кальций), чем тормозящим факторам (ацетилхолин и калий). Из этого следует, что дозы ниже терапевтических являются хроно-дромотропно-положительными и батмо-тоно-инотропно отрицательными.

На органах, для которых ацетилхолин является положительным, а симпатин отрицательным, будут наблюдаться те же явления. На клетке желез внутренней секреции и на нервной клетке, обладающей лишь одной положительной реактивностью, не наблюдается обратного действия малых и больших доз. Это действие проявляется только на рабочих органах, подвергающихся действию обоих антагонистических факторов. Для клетки желез внутренней секреции и для нервной клетки дигиталисовые лекарственные вещества являются лишь стимулирующими, и это их действие сказывается тем сильней, чем выше применяемая доза.

2. *Правило интерреактивного отношения*

Авторы описали под названием интерреактивного отношения отношение, существующее между положительными и отрицательными реактивностями. Для сердечной мышцы положительные реактивности являются симпатикомиметическими реактивностями по отношению к симпатину и иону кальция, а отрицательные реактивности являются парасимпатикомиметическими по отношению к ацетилхолину и иону калия. Дигиталисовые лекарственные вещества повышают реактивности того и другого вида и, конечно, степень интенсивности этих реактивностей зависит от степени положительной и отрицательной реактивности, а следовательно, от интерреактивного отношения.

Д. Даниелополу установил, что интерреактивное отношение изолированного сердца лягушки различно в зависимости от животного. Как было сказано выше, малые дозы дигиталисового лекарственного вещества обладают неспецифическим действием, обратным действию терапевтических доз. Авторы рассматривают дозу, близкую к нейтральной дозе, отделяющей малые дозы от доз терапевтических. Для упрощения изложения авторы исследуют производимые ею эффекты только по отношению к сократимости. Доза, которая на сердце, со средним интерреактивным отношением, является тормозящей, станет возбуждающей, если интерреактивное отношение увеличено, и произведет более сильное торможение, если интерреактивное отношение уменьшено; доза, которая на сердце со средним

интерреактивным отношением является возбуждающей, станет тормозящей, если интерреактивное отношение уменьшено, и, наоборот, станет еще более возбуждающей, если интерреактивное отношение увеличено. Вот почему авторы в своих исследованиях получают при одной и той же дозе на одном сердце торможение, а на другом возбуждение (изменяемость интерреактивного отношения в зависимости от сердца).

Это явление становится еще более явным при поражениях сердечной мышцы, при которых различные реактивности сильно изменены. Необходимо принимать во внимание роль положительных и отрицательных реактивностей, соответствующую каждому основному свойству сердечной мышцы: автоматичности, проводимости, возбудимости, сократимости и тонусу. Чаще всего различные свойства сердечной мышцы не представляют одних и тех же изменений ни в отношении их степени, ни в отношении их положительного или отрицательного характера. Можно наблюдать, например, снижение сократимости и тонуса одновременно с повышением возбудимости. В этом случае интерреактивное отношение уменьшено в отношении сократимости и тонуса и увеличено в отношении возбудимости, причем одна и та же доза дигиталисового лекарственного вещества производит различные эффекты в отношении степени или характера действия.

Авторы изложили в нескольких словах эти два правила, так как они имеют очень большое значение для объяснения разнообразных явлений, наблюдаемых как при экспериментальных исследованиях, так и в терапии сердечных болезней. Все приведенные до настоящего времени данные не были известны в фармакодинамике, и это является причиной столь противоречивых результатов, полученных разными авторами.

2. Подробности, относящиеся к действию дигиталисовых лекарственных веществ на сердечную мышцу

Схема действия на сердце дигиталисовых лекарственных веществ

В целях пояснения авторы изобразили в схемах на рисунках 34, 35, 36 и 37 действие дигиталисовых лекарственных веществ. Так как реактивность сердца по отношению к дигиталисовым лекарственным веществам в зависимости от лягушки весьма различна, то и результаты опытов также отличаются один от другого. Но в каждом опыте можно все же объяснить механизм действия наблюдаемых явлений. Исследовав очень многочисленные графические записи, авторы смогли изобразить в схемах, приведенных на рисунках 34 и 35, действие малых и больших доз дигиталисового лекарственного вещества на зрелую и эмбриональную сердечную мышцу, а также и их влияние на действие ацетилхолина, адреналина, иона кальция и иона калия.

Вышеизложенная концепция может стать понятной только в свете принципов неспецифической фармакодинамики. Многие авторы наблюдали обратное действие малых и больших доз и обратное действие на эмбриональную и зрелую сердечную мышцу. Но это только факты, и эти авторы не объяснили механизм их происхождения, который может быть объяснен лишь влиянием дигиталисовых лекарственных веществ на действие антагонистических факторов, поддерживающих функциональное равновесие сердца. Нейтральная точка, существование которой

между малыми и терапевтическими дозами установлено авторами этой работы, смещается влево или вправо, в зависимости от интерреактивного отношения. Интерреактивное отношение очень различно в зависимости от лягушки, иногда даже у животных одной и той же группы. Поэтому одна и та же доза может вызвать торможение на сердце одной лягушки и возбуждение на сердце другой. На сердце одной лягушки эта доза находится слева от нейтральной точки, а на сердце другой — справа. При патологическом состоянии нейтральная точка очень сдвинута и концепция Даниелополу объясняет различие действия дигиталисовых лекарственных веществ на нормальном и патологическом сердце. Вышеизложенное авторы развивают в последней главе их труда, в которой рассматривается дигиталисовая терапия на основе принципов неспецифической фармакодинамики.

3. Неспецифическое действие дигиталисовых лекарственных веществ на сосуды общего кровообращения

Сосуды общего кровообращения содержат зрелые волокна, для которых симпатин является фактором возбуждающим, а ацетилхолин тормозящим. Они реагируют на дигиталисовые лекарственные вещества так же, как и зрелое волокно сердечной мышцы. В малых дозах дигиталисовые лекарственные вещества более благоприятствуют действию тормозящих факторов, чем действию возбуждающих и вызывают расширение сосудов; в терапевтической дозе и в дозе, превосходящей эту последнюю, дигиталисовые лекарственные вещества более благоприятствуют действию возбуждающих факторов, чем действию тормозящих и вызывают сужение сосудов.

На интерреактивном отношении наблюдается разница между разными сосудистыми областями. В абдоминальной области интерреактивное отношение больше, чем в периферической. Из этого следует, что доза, которая в абдоминальной области более благоприятствует действию возбуждающих факторов, чем действию тормозящих и вызывает сужение сосудов, более благоприятствует на периферических сосудах действию тормозящих факторов, чем действию возбуждающих и вызывает расширение сосудов.

В главе, посвященной действию дигиталисовых лекарственных веществ на патологические органы, а также дигиталисовой терапии, авторы показывают, что при патологическом состоянии интерреактивное отношение еще более меняется.

4. Неспецифическое действие дигиталисовых лекарственных веществ на органы, для которых ацетилхолин является возбуждающим, а симпатин тормозящим фактором

Авторами были также исследованы подвздошная кишка и матка свинки и кролика, на которые ацетилхолин производит возбуждающее действие, а симпатин тормозящее. Дигиталисовые лекарственные вещества более благоприятствуют возбуждающим факторам (ацетилхолин и калий), чем тормозящим, вследствие чего происходит возбуждение. Их действие длительно. То же происходит и с бронхиальной мускулатурой, которая возбуждается ацетилхолином и тормозится симпатином (орган, для которого ацетилхолин является возбуждающим, а

симпатин тормозящим). Благоприятствующее действие обязано как прямому действию на реактивности рабочей клетки, так и своему инактивирующему действию по отношению к холинэстеразе (антиацетилхолинолитическое действие) и адреналиноокисляющим ферментам (антиадреналиноокисляющее действие).

5. *Неспецифическое действие дигиталисовых лекарственных веществ на клетки желез внутренней секреции и нервной системы*

Исследования Д. Даниелополу привели авторов к убеждению, что первостепенными естественными стимуляторами желез внутренней секреции и нервных центров является ацетилхолин и ион калия. Дигиталисовые лекарственные вещества повышают реактивность по отношению к обоим факторам и таким образом возбуждают железы внутренней секреции и нервные центры.

Они доказали, что дигиталисовые лекарственные вещества благоприятствуют секреции адреналина, повышая реактивность по отношению к ацетилхолину и калию (которые являются адреналиносекреторными факторами) и инактивируя холинэстеразу.

6. *Неспецифическое действие дигиталисовых лекарственных веществ на органы гематопоэза*

Благоприятствуя действию ацетилхолина дигиталисовые лекарственные вещества приводят вообще к составу крови, образующемуся под влиянием ацетилхолина: то есть к моноцитозу и эозинофилии.

7. *Благоприятствующее влияние на образование антител и парафилаксии (анафилаксии)*

Д. Даниелополу уже ранее опубликовал свои взгляды на механизм иммунитета и парафилаксии. Антиген, введенный в организм, вызывает образование ацетилхолина, стимулирующего образование глобулинов, которые в контакте с антигеном приобретают новое физиологическое свойство, являющееся специфическим, становясь таким образом специфическими антителами. Эти последние создают иммунитет или филаксию. Образование ацетилхолина повышает концентрацию ацетилхолинического комплекса органа и создает то, что он назвал парафилаксией, не являющейся ничем иным как анафилаксией. Парафилактический (анафилактический) шок вызывается действием ацетилхолина, освобождающегося в момент конфликта антиген — антитело. Дигиталисовые лекарственные вещества повышают реактивность тканей, образующих антиген, и, инактивируя холинэстеразу, благоприятствуют действию ацетилхолина. Эти лекарственные вещества благоприятствуют таким образом образованию антител (создающих в свою очередь филаксию), а также парафилаксии и парафилактическому шоку.

8. *Разница между действием наперстянки и строфантина*

В 1923 г. Д.Даниелополу изложил свою точку зрения относительно различий в действии наперстянки и строфантина и доказал, что наперстянка и строфантины обладают количественно однаковыми свойствами, и что вся разница между

ними заключается лишь в быстроте действия и продолжительности пребывания их в организме. Строфантин, растворимый в воде, скорее проникает в клетку, быстрее действует и выделяется. Его кумуляция довольно незначительна. Наперстянка, глукозиды которой не растворяются в воде, труднее проникает в клетку, действует медленнее и выделяется позднее.

Ее кумуляция более значительна, чем кумуляция строфантина. Морозник, испытанный авторами, может занять в этом отношении среднее положение между наперстянкой и строфантинами.

Авторы лишний раз подчеркивают, что действие на основные свойства сердечной мышцы глюкозидов наперстянки, различных строфантов и морозника совершенно идентично. Во всех случаях, в которых авторы этой работы говорят о дигиталисовых лекарственных веществах, они подразумевают эти три категории глюкозидов. Существуют однако и другие лекарственные вещества, еще не исследованные авторами, которые, может быть, обладают дигиталисовым действием.

Г. ДЕЙСТВИЯ ДИГИТАЛИСОВЫХ ЛЕКАРСТВЕННЫХ ВЕЩЕСТВ НА КОРТИКО-ЭНДОКРИННО-ЭФФЕКТОРНЫЙ И УРАВНОВЕШИВАЮЩИЙ МЕХАНИЗМЫ

В анатомо-физиологическую схему механизма регуляции функций организма входят кортико-эндокринно-эффекторный механизм и механизм взаимной стимуляции. Эти два механизма зависят друг от друга.

Необходимо изучить оба механизма, чтобы понять явления, наблюдаемые в физиологии, патологии, фармакодинамике и терапии. Выше резюмированное исследование показывает, что эффекты дигиталисовых лекарственных веществ объясняются изменениями, порождаемыми ими в обоих механизмах.

Антагонистический взаимостимулирующий механизм следует трем основным законам, которые регулируют равновесие организма.

Исследования Д.Даниелополу доказали, что дигиталисовые лекарственные вещества являются активирующими лекарственными веществами на трех тканях: нервной, эндокринной и эффекторной. В терапевтической дозе они благоприятствуют на всех тканях возбуждающим факторам более, чем тормозящим, за исключением эмбриональной ткани сердца, на которой дигиталисовые лекарственные вещества благоприятствуют тормозящим факторам более, чем возбуждающим. Из этого следует, что в терапевтической дозе дигиталисовые лекарственные вещества усиливают функции всех тканей организма, за исключением функции эмбриональной ткани сердца, которую они тормозят.

Авторы описали синергетический кортико-эндокринно-эффекторный механизм, характеризуемый одним и тем же эффектом при действии на две ткани, и антагонистический кортико-эндокринно-эффекторный механизм, влияния которого на две ткани антагонистичны. В отношении сократимости сердечной мышцы этот механизм синергичен: возбуждение коры, сверхпроизводство адреналина и прямое действие на зрелую сердечную мышцу положительны. В отношении автоматичности и проводимости имеет место антагонистический механизм: возбудимость коры и секреция адреналина имеют положительный (возбуждающий) эффект, а действие на эмбриональную ткань отрицательно (торможение). Для подробностей авторы отсылают к первому тому труда «Вопросы неспецифической фармакодинамики».

Д. НЕСКОЛЬКО ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНЫХ ДАННЫХ, КОТОРЫЕ ПОДДЕРЖИВАЮТ КОНЦЕПЦИЮ АВТОРОВ

Подробные обьяснения каждого эксперимента содержат факты и их толкования. Чтение этих объяснений познакомит читателя с фактами, на которых авторы основывали свою концепцию.

В следующем параграфе содержится анализ некоторых из этих экспериментов.

Сердечная мышца. Эксперименты авторов доказали, что дигидозид благоприятствует действию ацетилхолина так же как и адреналина.

Действие калия инверсировано: из тормозящего оно становится возбуждающим посредством кальция, вмешательство которого обязано иону калия. В терапевтической дозе дигиталисовые лекарственные вещества благоприятствуют положительной реактивности по отношению к кальцию более, чем отрицательной реактивности по отношении к калию, и амфомиметическое действие с парасимпатическим преобладанием (тормозящее) калия становится амфомиметическим действием с симпатическим преобладанием (возбуждающее). Таким же механизмом дигидозид обращает тормозящее действие (амфомиметическое действие с парасимпатическим преобладанием) иона калия, которое становится возбуждающим (амфомиметическое действие с симпатическим преобладанием) благодаря преобладающему увеличению положительной реактивности по отношению к иону кальция. Положительная реактивность по отношению к иону кальция снижается посредством хинина (являющегося симпатикофренаторным по отношению к кальцию), и ион калия становится снова тормозящим.

Строфантин благоприятствует тормозящему действию ацетилхолина. В других опытах он благоприятствует действию ацетилхолина так же как и адреналина и благоприятствует действию калия, который из возбуждающего становится тормозящим.

После хинина, снижающего положительную реактивность по отношению к иону кальция, ион калия становится вновь тормозящим (см.объяснение выше) и строфантин (в малой дозе) благоприятствует парасимпатикомиметическому действию иона калия более, чем иона кальция (освобождение которого обязано иону калия), и усиливает тормозящее действие иона калия. Малая доза строфантина (100γ) благоприятствует действию калия, тормозящее действие которого усиливается, а большая доза (250γ) инверсирует действие иона калия (обратное действие малых и больших доз.) Было замечено, что в терапевтической дозе строфантин благоприятствует действию иона кальция и инверсирует действие иона калия (см.обьяснение выше). Он благоприятствует действию адреналина на рефрактерную фазу (удлинение): после строфантина адреналин удлинением рефрактерной фазы ведет к полуритму. Ацетилхолин ведет к исчезновению полуритма.

Гельборзид (в малой дозе) благоприятствует действию иона калия более, чем иона кальция: тормозящее действие иона калия увеличивается, а возбуждающее действие иона кальция инверсируется и становится тормозящим. В терапевтической дозе он благоприятствует действию иона кальция и инверсирует действие иона калия. Один из экспериментов показывает, что ион кальция, так же как и ион калия останавливает сердце в систоле: в действительности ион калия останавливает сердце в систоле посредством иона кальция, вмешательство которого вызывается ионом калия и возбуждающее действие которого сильнее тор-

мозящего действия иона калия, так как гельборзид усиливает положительные реактивности по отношению к иону кальция, более, чем отрицательные реактивности по отношению к иону калия. После гельборзида ион калия и ион кальция являются оба возбуждающими. После хинина, снижающего положительную реактивность по отношению к иону кальция, ион кальция, так же как и ион калия, становится тормозящим. Через некоторое время эффект хинина исчезает и оба иона становятся вновь возбуждающими. После нового введения хинина оба иона становятся вновь тормозящими. Совсем малая доза ацетилхолина (амфомиметическое действие с симпатическим преобладанием) возбуждает, а большая доза тормозит сокращение. После малой дозы гельборзида, благоприятствующей действию ацетилхолина более, чем симпатина (освобождение которого обязано ацетилхолину), ацетилхолин становится тормозящим в дозе, которая была возбуждающей до гельборзида. Один из экспериментов показывает, что гельборзид благоприятствует действию адреналина. В малой дозе он благоприятствует действию иона калия и ацетилхолина. Благоприятствуя действию иона калия (вмешательство которого обязано иону кальция) гельборзид инверсирует действие иона кальция.

Сосуды общего кровообращения. На этих органах авторы получали иногда благоприятствующее действие, преобладающее по отношению к ацетилхолину, иногда благоприятствующее действие, преобладающее по отношению к адреналину. В первом случае сосудосуживающее действие адреалина становится сосудорасширяющим после строфантина, во втором случае сосудосуживающее действие адреналина более интенсивно, чем до строфантина.

Кишечник и матка. Многочисленные эксперименты, опубликованные Д. Даниелополу в одной вз предыдущих книг (Digitale et Strophantines, Paris, Masson et C-ie, 1946), доказывают, что в терапевтической дозе дигиталисовые лекарственные вещества благоприятствуют действию возбуждающих факторов (ацетилхолин и калий) более, чем действию тормозящих факторов (симпатин и кальций). Следует сокращение. Один из экспериментов доказывает благоприятствующее действие строфантина по отношению к ацетилхолину (кишка морской свинки). Но иногда, строфантин более благоприятствует симпатину, чем ацетилхолину.

Специфическое действие на сердце и кишечник. На сердце лягушки кривые показывают, что большие дозы ведут к остановке сердца в систоле, которая может быть обратимой. Но если усиливать еще более дозу, явление становится необратимым. В это момент желудочек не воспринимает более механических раздражителей. Известно, что на целом животном возбуждение вагосимпатической системы не производит более никакого эффекта. Авторы получили то же явление на кишечнике; если применить большую дозу строфантина, следует сильная контрактура, в продолжение которой ион калия и ацетилхолин не имеют более никакого действия. По принципам неспецифической фармакодинамики лекарственные вещества ведут в малой как и в большой дозе к двум действиям (неспецифическое и специфическое). В терапевтических дозах преобладает неспецифическое действие, а специфическое действие незначительно. В очень большой дозе преобладает специфическое действие, и клетка становится невосприимчивой к естественным факторам. Следует контрактура, явление которое отличается от сокращения.

Адреналиносекреторное действие. Авторы доказали посредством собственного метода, что строфантин оказывает благоприятствующее влияние на адреналиносек-

реторное действие ацетилхолина и иона калия. Они убеждены, что дигиталисовые лекарственные вещества активнруют все внутренние секреции.

Стимулирующее действие на нейрон. Авторы доказали, что возбудимость центров при ацетилхолине увеличивается после строфантина (снижение хронаксии).

Е. ИССЛЕДОВАНИЯ НЕСПЕЦИФИЧЕСКОЙ ФАРМАКОДИНАМИКИ О ДЕЙСТВИИ ИНФУЗИИ ЛИСТЬЕВ РУМЫНСКОЙ НАПЕРСТЯНКИ

Активные глюкозиды, содержащиеся в инфузии дигиталисовых листьев, имеют такое же неспецифическое действие как строфантин и наперстянка. Но результаты исследований усложняются действием других веществ, содержащихся в инфузии, которые, по всей вероятности, препятствуют действию ацетилхолина и адреналина. В зависимости от дозы преобладает благоприятствующее действие дигиталисового глюкозида или препятствующее действие других веществ по отношению к ацетилхолину и адреналину. Это и может объяснить то, что дигиталисовая инфузия в разных дозах оказывает благоприятствующее или препятствующее действие по отношению к этим веществам.

Что касается благоприятствующего действия дигиталисовых глюкозидов по отношению к иону кальция и иону калия, инородные вещества, содержащиеся в инфузии, не препятствуют этому действию; так же как и строфантин, дигиталис и геллебрин, дигиталисовая инфузия до некоторой дозы благоприятствует иону калия более, чем иону кальция и, начиная от этой дозы, иону кальция более, чем иону калия. При наличии этих последних доз, действие калия инверсируется: ион калия из тормозящего становится возбуждающим, что является очень важным с терапевтической точки зрения.

Эти экспериментальные исследования доказывают, что инфузия дигиталисовых листьев, приготовленная в Химико-фармакоцевтическом институте Министерства здравоохранения из порошка красной наперстянки, очень активна. Экспериментальные исследования совпадают с клиническими результатами, полученными в Институте, которые доказывают, что этот препарат очень действителен.

1. Ж. ИССЛЕДОВАНИЯ НЕСПЕЦИФИЧЕСКОЙ ФАРМАКОДИНАМИКИ О ДЕЙСТВИИ ПЕРИПЛОЦИНА

1. *Эффекты различных доз периплоцина на изолированное сердце лягушки*

Периплоцин в очень малых дозах имеет отрицательное инотропное действие. При немного более высоких дозах его действие дифазно (отрицательное инотропное — положительное инотропное). При еще более высоких дозах он значительно усиливает систолическую и диастолическую амплитуду сокращения желудочка. При очень высоких дозах периплоцин усиливает линию тонуса и систолическую амплитуду и наконец только линию тонуса, когда появляются эктопические сокращения. При больших дозах отмечается отрицательное хронотропное действие. Следовательно, отрицательное инотропное действие при малых дозах, положительное батмо-тоно-инотропное действие при более высоких дозах; положительное батмотропное действие, преобладающее на гетеротопных центрах (экстрасистолы). При повторении доз хронотропное действие прогрессивно растет, а желудочек и предсердие останавливаются в диастоле.

2. *Влияние периплоцина на действие естественных вегетативых факторов*

Периплоцин усиливает отрицательную реактивность сердечной мышцы (парасимпатикомиметическую реактивность по отношению к ацетилхолину и парасимпатикомиметическую реактивность по отношению к иону калия), как это доказывают следующие факты.

1) *Периплоцин благоприятствует действию ацетилхолина:*

а) После периплоцина, ацетилхолин вызывает более выраженное торможение Это благоприятствующее действие по отношению к ацетилхолину более слабо, чем действие дигиталисовых лекарственных веществ.

б) Адреналин после периплоцина уменьшает свое возбуждающее действие на сердце или даже инверсирует свое действие; это явление обязано тому, что периплоцин усиливает парасимпатикомиметическую реактивность по отношению к ацетилхолину и парасимпатикомиметическое действие (тормозящее) ацетилхолина, освобождение которого вызвано адреналином, превосходит симпатикомиметическое действие (возбуждающее), свойственное адреналину.

2) *Периплоцин благоприятствует действию иона калия:*

а) Тормозящее действие иона калия усиливается после периплоцина.

б) Действие иона кальция, инверсированного тем, что периплоцин усиливает парасимпатикомиметическую реактивность по отношению к калию, а парасимпатикомиметическое действие (тормозящее) иона калия (вмешательство которого вызвано ионом кальция) превосходит симпатикомиметическое действие (возбуждающее), свойственное иону кальция.

3) *На кишечнике периплоцин в малой дозе усиливает сократимость, благоприятствуя действию ацетилхолина (неспецифическое действие).* В большой дозе периплоцин тормозит кишечник и препятствует действию ацетилхолина (специфическое действие периплоцина). Строфантин возбуждает кишечник более, чем периплоцин и в большой дозе не производит торможения. Действие строфантина на много более длительно. Его благоприятствующее действие по отношению к ацетилхолину на много более интенсивно.

4. *Кумуляция.* Периплоцин кумулируется много меньше, чем дигиталисовые лекарственные вещества.

5. *Сравнение действий периплоцина и дигиталисовых лекарственных веществ.* Малые дозы дигиталисовых лекарственных веществ производят отрицательный инотропный эффект. Более высокие дозы дигиталисовых лекарственных веществ производят положительный батмо-инотропный эффект без преобладания на гетеротопных центрах и отрицательный хроно-дромотропный эффект. При более высоких дозах к отрицательным хроно-дромотропным и положительным батмо-тоно-инотропным эффектам присоединяется батмотропное преобладание на гетеротопных центрах. При малых дозах периплоцина появляются отрицательные инотропные эффекты, а при более высоких дозах, близких к токсическим, появляется положительный тоно-инотропный эффект, часто сопровождающийся гетеротопным преобладанием. Что касается дигиталисовых лекарственных веществ, положительный батмо-тонотропный эффект терапевтических доз вызывается их неспецифическим действием, а положительный батмо-тоно-инотропный эффект сильных доз периплоцина вызывается специфическим их действием. Нельзя считать положительное батмо-тоно-инотропное действие периплоцина эффектом

неспецифического действия, иначе говоря эффектом увеличения положительных реактивностей (симпатикомиметической реактивности по отношению к симпатину и симпатикомиметической реактивности по отношению к кальцию), так как периплоцин усиливает отрицательные реактивности (парасимпатикомиметическую реактивность по отношению к ацетилхолину и парасимпатикомиметическую реактивность по отношению к иону калия). Оно благоприятствует действию ацетилхолина и иона калия и инверсирует действие адреналина и иона кальция.

Исследования неспецифического и специфического действия периплоцина, произведенные согласно принципам неспецифической фармакодинамики, показали, что это лекарственное вещество не соответствует определению дигиталисовых лекарственных веществ, данному Д. Даниелополу и сотрудниками, не приписывающими периплоцину действие, подобное действию наперстянки. Проблема терапевтического применения периплоцина будет обсуждена в последней главе этой работы.

3. ИССЛЕДОВАНИЯ НЕСПЕЦИФИЧЕСКОЙ ФАРМАКОДИНАМИКИ О ДЕЙСТВИИ АДОНИДИНА

1. Эффекты действия различных доз адонидина на сердечную мышцу лягушки

В малой дозе адонидин является хронотропно положительным и инотропно-отрицательным; в более высокой дозе — инотропно-положительным и в особенности тонотропно положительным. В еще более высокой дозе, приближающейся к токсической дозе, останавливающей сердце в систоле, он является батмо-тоно-инотропно положительным и хроно-дромотропно отрицательным, вызывая действие, которое на первый взгляд походит на терапевтическое действие дигиталисовых лекарственных веществ. Положительное батмотропное действие преобладает на гетеротопных центрах.

Очень большая доза ведет к остановке желудочка в систоле, а затем к периодическим остановкам в диастоле. Авторы настаивают на том, что четкое действие адонидина, приближающее его к дигиталисовым лекарственным веществам, начинается при больших дозах, которые ведут к токсическим явлениям.

2. Действие адонидина на органы, на которые ацетилхолин производит возбуждающее, а симпатин тормозящее действие

Адонидин, в известной дозе, усиливает сократимость и тонус кишечника и матки.

3. Влияние адонидина на действие естественных факторов

Адонидин повышает на сердечной мышце все виды реактивностей, причем отрицательные реактивности (парасимпатикомиметическая реактивность по отношению к ацетилхолину и парасимпатикомиметическая реактивность по отношению к калию) повышается больше, чем положительные реактивности (симпатикомиметическая реактивность по отношению к симпатину и симпатикомиметическая реактивность по отношению к кальцию). В исключительных случаях и то лишь

в течение очень непродолжительного времени, авторы наблюдали некоторое преобладание над этими последними реактивностями. Из этого следует, что на сердечной мышце адонидин больше благоприятствует действию ацетилхолина и действию иона калия, чем действию адреналина и иона кальция. На кишечнике он еще более повышает положительные реактивности, благоприятствуя действию ацетилхолина и иона калия, которые для этого органа являются возбуждающими.

Авторы приводят несколько доказательств.

1. При большой дозе (близкой к токсической) отрицательное хроно-инотропное действие ацетилхолина более интенсивно после введения адонидина, чем до него. Иногда благоприятствующее действие по отношению к ацетилхолину проявляется только до известной дозы.

2. Адонидин более благоприятствует действию иона калия, чем иона кальция, инверсирующего свое действие, что происходит от того, что адонидин повышает парасимпатикомиметическую реактивность по отношению к иону калия более, чем симпатикомиметическую реактивность по отношению к иону кальция, и парасимпатикомиметическое (тормозящее) действие иона калия, вмешательство которого вызвано (благодаря явлению взаимной стимуляции) ионом кальция, превосходит симпатикомиметическое действие, свойственное иону кальция (возбуждающее), влиявшего на орган. Если ион калия действует на орган после адонидина, его тормозящее действие усиливается.

Очень редко и лишь на очень короткое время авторы вызывали, применяя адонидин, так же как и после применения дигиталисовых лекарственных веществ, обратное явление (инверсирование действия калия) путем более значительного повышения симпатикомиметической реактивности по отношению к иону кальция, чем парасимпатикомиметической реактивности по отношению к иону калия. Почти всегда после применения адонидина происходит инверсирование действия иона кальция.

3. После больших доз адонидина адреналин даже в большой дозе не производит более никакого действия или останавливает желудочек в диастоле (вследствии того, что это лекарственное вещество более благоприятствует действию ацетилхолина). В результате, адреналин, даже в такой большой дозе как 20 γ, не производит уже никакого действия. Позднее адреналин останавливает желудочек в диастоле.

4. При полном отрицательном хроно-дромотропном действии атропин (даже в большой дозе) не устраняет брадикардию.

5. Адонидин благоприятствует действию ацетилхолина на органы, для которых действие этого последнего является возбуждающим, а действие симпатина тормозящим, как например на кишечник. На этом органе адонидин, усиливая парасимпатикомиметическую реактивность по отношению к ацетилхолину, инверсирует амфомиметическое действие, с симпатическим преобладанием, дозы адреналина, который из тормозящего становится возбуждающим.

Кумуляция. Адонидин кумулируется гораздо меньше, чем дигиталисовые лекарственные вещества.

Вышеизложенные данные исследований, произведенных по принципам неспецифической фармакодинамики, доказывают, что адонидин не соответствует определению, данному Д. Даниелополу, дигиталисовым лекарственным веществам. По мнению Д. Даниелополу, адонидин не оказывает действия, подобного действию наперстянки.

Терапевтическое изучение адониса, основанное на сравнительных исследованиях, произведенных Д. Даниелополу и сотрудниками, изложено в другой главе настоящей работы.

И. ИССЛЕДОВАНИЯ НЕСПЕЦИФИЧЕСКОЙ ФАРМАКОДИНАМИКИ О ДЕЙСТВИИ КОНВАЛЛАМАРИНА

1. *Эффекты, произведенные разными дозами конваллямарина на основные свойства изолированного сердца лягушки*

В малой дозе конваллямарин является инотропно-положительным, а в более высокой дозе тонотропно-положительным. В большой дозе, близкой к токсической, отрицательное хронотропное и положительное батмо-тоно-инотропное действие с преобладанием батмотропизма на гетеротопных центрах. При очень большой дозе наблюдается остановка желудочка в систоле, которая часто происходит, после чего желудочек периодически останавливается в диастоле. Остановка в диастоле происходит иногда при менее токсических дозах: тонус желудочка прогрессивно растет и наступает момент, когда желудочек останавливается в диастоле.

2. *Влияние конваллямарина на действие естественных вегетативных факторов (сердце лягушки)*

Конваллямарин повышает все реактивности сердечной мышцы. В малой дозе он больше повышает положительные реактивности (на симпатин и кальций), чем отрицательные (на ацетилхолин и кальний), а в большой дозе больше повышает отрицательные реактивности (на ацетилхолин и калий), чем положительные (на симпатин и кальций).

Конваллямарин в малой дозе более благоприятствует действию адреналина, чем ацетилхолина, а в более высокой дозе более благоприятствует действию ацетилхолина, чем действию адреналина.

Приводится несколько доказательств.

а) Амфомиметическая с парасимпатическим преобладанием (тормозящая) доза адреналина становится менее тормозящей, а амфомиметическая с симпатическим преобладанием (возбуждающая) доза адреналина становится более возбуждающей после малой дозы конваллямарина.

После более высокой дозы адреналина тормозящая доза адреналина (амфомиметическое действие с парасимпатическим преобладанием) становится более тормозящей, а возбуждающая доза (амфомиметическое действие с симпатическим преобладанием) становится менее возбуждающей. Этот опыт доказывает, что в малой дозе конваллямарин более благоприятствует действию адреналина, чем ацетилхолина, а в более высокой дозе более благоприятствует действию ацетилхолина, чем действию адреналина.

б) После больших доз конваллямарина адреналин останавливает сердце в диастоле.

Умеренные дозы конваллямарина более благоприятствуют действию иона кальция, чем иона калия; более высокие дозы более благоприятствуют действию иона калия, чем действию иона кальция.

Приводится несколько доказательств.

а) Малая доза конвалламарина благоприятствует действию иона кальция, большая доза благоприятствует действию иона калия.

б) Действие иона кальция инверсируется при большой дозе конвалламарина: из возбуждающего оно становится тормозящим. Это явление объясняется тем, что большие дозы конвалламарина больше повышают парасимпатикомиметическую реактивность по отношению к иону калия, а парасимпатикомиметическое действие иона калия, вызванное кальцием (явление обоюдной стимуляции) превосходит симпатикомиметическое действие, свойственное кальцию. В исключительных случаях, и то лишь на очень краткое время, авторам удалось произвести инверсию действия иона калия (возбуждение вместо торможения).

После больших доз конвалламарина адреналин либо не оказывает никакого влияния, либо останавливает сердце в диастоле.

При полном отрицательном хронотропном действии атропин увеличивает брадикардию, вызванную конвалламарином, вместо того, чтобы ее устранить.

Кумуляция. Конвалламарин кумулируется, на много менее, чем дигиталисовые лекарственные вещества.

Изложенные в этой главе результаты исследований, произведенных Д.Даниелополу по принципам неспецифической фармакодинамики, доказывают, что конвалламарин не соответствует определению дигиталисовых лекарственных веществ, данному Д.Даниелополу. Автор считает, что это лекарственное вещество не обладает действием, подобным действию наперстянки.

Изучение конвалламарина с терапевтической точки зрения, основанное на сравнительных исследованиях, произведенных Д. Даниелополу и сотрудниками, будет изложено в последней главе этой работы.

К. ИССЛЕДОВАНИЯ НЕСПЕЦИФИЧЕСКОЙ ФАРМАКОДИНАМИКИ О ДЕЙСТВИИ МЕТИЛОВОГО ФИОЛЕТОВОГО, КРИСТАЛЛИЧЕСКОГО ФИОЛЕТОВОГО, СОЛЕЙ БАРИЯ И ВЕРАТРИНА

Авторы исследовали действие метилового фиолетового, кристаллического фиолетового, вератрина и солей бария по сравнению с действием дигиталисовых лекарственных веществ для выяснения вопроса, могут ли эти лекарственные вещества быть причислены к дигиталисовой группе. Метиловый фиолетовый, кристаллический фиолетовый, соли бария и вератрин не соответствуют определению, данному Даниелополу дигиталисовым лекарственным веществам. Это доказывают исследования, произведенные на изолированном органе. Автор нашел поэтому излишним, с практической точки зрения, продолжать исследования действия этих веществ на эндокринную и нервную систему, подобно тому как это было сделано с дигиталисовыми лекарственными веществами.

Если даже эти вещества и обладают кое-какими свойствами наперстянки, как например свойством останавливать в большой дозе сердце лягушки в систоле, у них отсутствуют другие свойства первостепенной важности.

Ни одно из этих трех веществ не обладает способностью производить то двойное действие на возбуждающие и тормозящие факторы, которое свойственно наперстянке, строфантину и морознику и на котором основываются терапевтические их эффекты. То, что какое-либо вещество вызывает контрактуру сердца еще не достаточно для того, чтобы считать, что это лекарственное вещество обладает

способностью производить дигиталисовое действие. Контрактура сердца лягушки является к тому же токсическим эффектом и не имеет ничего общего с терапевтическим действием дигиталисовых лекарственных веществ.

Д. Даниелополу уже неоднократно подчеркивал, что его исследования касались до сих пор лишь нескольких веществ, которым приписывается дигиталисовое действие. Из девяти изученных веществ только три являются по мнению этого автора дигиталисовыми лекарственными веществами (см. определение, данное автором). По всей вероятности, существуют еще и другие вещества, заслуживающие это наименование, но еще не исследованные автором.

1. *Метиловый фиолетовый и кристаллический фиолетовый* не производят так называемого дигиталисового действия. Обратное действие малых и больших доз этих веществ не замечается. Большие дозы являются исключительно батмо-тоно-инотропно положительными. Токсические дозы останавливают сердце в систоле. В то время как дигиталисовые лекарственные вещества благоприятствуют действию ацетилхолина, метиловый фиолетовый и кристаллический фиолетовый в известной дозе препятствуют его действию. Наоборот, метиловый фиолетовый и кристаллический фиолетовый благоприятствуют действию иона кальция. Из этого видно, что метиловый фиолетовый и кристаллический фиолетовый не производят неспецифического действия, свойственного дигиталисовым лекарственным веществам.

2. *Соли бария* не обладают свойствами дигиталисовых лекарственных веществ, воздействующих на функции сердечной мыщцы. Тонотропное положительное действие. В достаточной дозе они вызывают: остановку сердца в систоле. $BaCl_2$ вызывает длительный полуритм (удлинение рефрактерной фазы), явление вызываемое гораздо труднее дигиталисовыми лекарственными веществами. В то время как последние благоприятствуют действию всех естественных вегетативных факторов (ацетилхолин, калий, симпатин, кальций) $BaCl_2$ препятствует в известной дозе действию иона калия, ацетилхолина и адреналина. Он оказывает благоприятное влияние на действие иона кальция. $BaCl_2$ не может считаться, вопреки тому, что утверждают некоторые авторы, веществом, производящим дигаталисовое действие.

Авторы исследовали полуритм, вызываемый $BaCl_2$. Полуритм обязан длительной рефрактерной фазе. Тормозящие факторы (ацетилхолин и калий) ведут к моментальному исчезновению полуритма, укорачивая рефрактерную фазу.

Адреналин усиливает сократимость и обыкновенно не влияет на полуритм. Это относится и к $CaCl_2$.

3. *Вератрин*, так же как и вышеуказанные вещества, обладает действием дигиталисовых лекарственных веществ. Вератрин обладает положительным тоно-инотропным действием и в достаточной дозе останавливает сердце в систоле. Вератрин в малой дозе слегка благоприятствует действию адреналина, в большой дозе он ему препятствует. Вератрин благоприятствует действию иона кальция. На абдоминальной мышце лягушки вератрин благоприяствует действию KCl. На веритранизированной мышце $CaCl_2$ в малой дозе вызывает возбуждение, а в большой торможение.

На абдоминальной мышце лягушки вератрин снижает действие ацетилхолина.

Таким образом действие вератрина далеко не сходно с действием дигиталисовых лекарственных веществ.

Вератрин вызывает полуритм, удлиняя рефрактерную фазу.

Ацетилхолин и ион калия вызывает исчезновение полуритма. В некоторых опытах исчезновение полуритма объясняется замедлением синусового ритма, допускающим воздействие всех сокращений предсердия на желудочек, несмотря на удлинение рефрактерной фазы этой полости. Добавление $CaCl_2$ при полном полуритме не только не ведет к исчезновению систолы желудочка, но наоборот удлиняет ее. Адреналин не вызывает исчезновение полуритма. Действие вератрина подобно действию $BaCl_2$.

Л. ИССЛЕДОВАНИЕ ТЕРАПЕВТИЧЕСКОГО ДЕЙСТВИЯ ДИГИТОЗИДА

При лечении сердечной недостаточности авторы применяют препарат, содержащий все дигиталисовые глюкозиды красной наперстянки, культивируемой в РНР. Этот препарат обладает таким же сильным действием как и дигиталин.

М. ТЕРАПЕВТИЧЕСКИЕ ИССЛЕДОВАНИЯ ДЕЙСТВИЯ ПОРОШКА ЛИСТЬЕВ НАПЕРСТЯНКИ

Порошок листьев наперстянки, изготовленный в стране в Химикофармацевтическом институте Министерства здравоохранения, был испытан с точки зрения своего клинического действия на 50 больных с явлениями сердечной недостаточности различной этиологии.

Н. ТЕРАПЕВТИЧЕСКИЕ ПОКАЗАНИЯ НЕСПЕЦИФИЧЕСКОЙ ФАРМАКОДИНАМИКИ. НЕСПЕЦИФИЧЕСКАЯ ТЕРАПИЯ ДИГИТАЛИСОВЫМИ ЛЕКАРСТВЕННЫМИ ВЕЩЕСТВАМИ

1. *Цели, преследуемые дигиталисовой терапией*

Авторы описывают неспецифическое и специфическое действие дигиталисовых лекарственных веществ. Они приводят определение, данное Д. Даниелополу в более ранних публикациях и в настоящей работе. Авторы вновь отмечают, что дигиталисовые лекарственные вещества действуют на три системы: эффекторную, эндокринную и нервную.

Эффекты, наблюдаемые на рабочих органах, обязаны не только действию дигиталисовых лекарственных веществ на эффекторные ткани этих органов, но и действию их на эндокринную и нервную ткань.

Авторы настаивают на том, что в дигиталисовой терапии следует иметь в виду оба механизма регуляции функций организма: кортико-эндокринно-эффекторный механизм и механизм, уравновешивающий взаимно стимулирующийся антагонизм. Оба механизма базируются на трех основных законах, уравновешивающих функции организма. Необходимо изучить как в физиогии, так и в патологии, фармакодинамике и терапии оба механизма, зависящие один от другого.

Авторы уже отмечали в более ранних публикациях, что явление, описанное ими под названием взаимно стимулирующего антагонизма, представляет собой новый вид антагонизма, совершенно отличающийся от настоящего антагонизма. В настоящем антагонизме две противоположные силы стремятся уничтожить друг друга, в то время как во взаимно стимулирующем антагонизме возбуждающая сила обращается к тормозящей и таким образом ограничивает сама себя

в своем возбуждающем эффекте, а тормозящая сила обращается к возбуждающей и таким образом органичивает сама себя в своем тормозящем эффекте.

При лечении недостаточности сердечной мышцы стремятся удлинить диастолу, улучшающую кровоснабжение сердечной мышцы, и усилить сердечную сократимость. Это действие должно быть длительным. Двумя качествами дигиталисовых лекарственных веществ, обеспечивающими их эффективность при недостаточности сердечной мышцы, являются: *а)* обратное действие на зрелую и эмбриональную ткань, благодаря которому дигиталисовые лекарственные вещества производят положительный батмо-тоно-инотропный и отрицательный и хроно-дромотропный эффекты, и *б)* свойство дигиталисовых лекарственных веществ образовывать с протоплазмой клеток дигиталисо-протоплазматический комплекс, обеспечивающий действие, достаточно длительное для улучшения состояния при сердечной недостаточности

Адонис, ландыш, периплоцин, метиловый фиолетовый, соли бария и вератрин не соответствуют определению, данному Д. Даниелополу дигиталисовым лекарственным веществам. Все эти вещества бесполезны при лечении недостаточности сердечной мышцы. Адонис, ландыш, периплоцин, часто применяемые при лечении сердечных болезней, являются совершенно неэффективными средствами. Они не могут заменить дигиталисовые лекарственные вещества. Вератрин был также предложен при некоторых сердечных заболеваниях. Авторы находят его даже опасным. Другие вещества, к счастью, не применялись в клинике.

Дигиталисовые лекарственные вещества должны выполнять следующие условия: *а)* иметь положительное батмо-тоно инотронное и отрицательное хроно-дромотропное действие, для того чтобы обеспечить гармоническое соотношение удлинения диастолы и усления систолы; эти эффекты должны относиться к неспецифическому действию; *б)* производить стимулирующее действие на эндокринную и нервную ткань; *в)* удлинять рефрактерную фазу, которая слабо выражена; *г)* образовывать с протоплазмой клетки дигиталисо-проплазматический комплекс.

Из лекарственных веществ, изученных авторами, только наперстянка, строфант и морозник соответствуют определению, данному в этой работе дигиталисовы лекарственным веществам.

Действие наперстянки много более длительно, чем действие строфантина. Глюкозиды морозника занимают в этом отношении среднее положение.

2. Разница действия дигиталисовых лекарственных веществ на нормальные и патологические органы. Правило малых и больших доз и правило интерреактивного отношения

Концепция авторов в вопросах физиологии, патологии, формакодинамики и терапии опирается на теорию функционального равновесия организма, базирующуюся на трех основых законах, регулирующих равновесие функций организма.

Описывается отношение антагонистических действенных факторов, интер реактивное отношение и отношение обоих отношений на рабочем органе.

Авторы резюмируют свою концепцию механизма нарушения равновесия между эффектами антагонистических действенных факторов, вызванных патогенными факторами, порождающими различные синдромы. Терапевтические так же как и патогенные факторы нарушают равновесие антэгонистических сил, и их исполь-

зуют, для того чтобы вызвать нарушение равновесия, обратное тому, которое создают патогенные факторы, и таким образом восстановить нормальное равновесие.

3. *Неспецифическая терапия дигиталисовых лекарственных веществ, основанная на данных неспецифической фармакодинамики*

1) *Хроническая недостаточность сердечной мышцы и декомпенсация левого сердца.*

Авторы напоминают свою точку зрения на механизм образования недостаточности сердечной мышцы.

Снижение сократимости, уменьшающее кровоснабжение сердечной мышцы, что в свою очередь уменьшает сократимость, (первый порочный круг). Уменьшение сократимости, усиливающее возбудимость, что в свою очередь уменьшает сократимость (второй порочный круг).

Дигиталисовые лекарственные вещества усиливают сократимость и замедляют ритм, что ведет к улучшению кровоснабжения сердечной мышцы, усиливающего сократимость: разрыв порочного круга. В этом и состоит благоприятное действие дигиталисовых лекарственных веществ, так как косвенное отрицательное батмотропное действие преобладает (путем положительного инотропного действия) над прямым положительным батмотропным действием, что ведет к улучшению состояния при сердечной недостаточности. При далеко зашедших фазах сердечной недостаточности прямое положительное батмотропное действие дигиталисовых лекарственных веществ превосходит их косвенное отрицательное батмотропное действие (обязанное положительному инотропному действию), вследствие чего недостатоточность сердечной мышцы усиливается.

Это явление Д. Даниелополу описал в 1922 г. под названием обратного действия дигиталисовых лекарственных веществ.

Автор рекомендует при хронической недостатоточности наперстянку. К строфантину (метод дробных доз Д.Даниелополу) следует обращаться только в неотложных случаях или тогда, когда наперстянка не производит уже никакого действия. При острой асистолии левого сердца рекомендуется применять дробные дозы строфантина.

Автор описывает свои терапевтические методы, основанные на неспецифической фармакодинамике, рекомендуя добавлять к наперстянке и строфантину другие лекарственные вещества. При обратном действии наперстянки и строфантина он присоединяет хинин или иохимбин, которые, препятствуя действию иона кальция, снижают чрезмерную возбудимость сердечной мышцы.

Иногда (особенно при мерцании предсердия, на которое дигиталисовые лекарственные вещества оказывают влияние в силу своего отрицательного дромотропного действия) ритм желудочка значительно замедляется, но без того, чтобы усиление сокращения желудочка было достаточным для вытеснения при каждой систоле увеличенного количества крови, собравшейся во время диастолы. В этом случае автор присоединяет атропин или кофеин, которые своим тормозящим действием по отношению к ацетилхолину снижают замедление работы сердца и способствуют усилению систолы желудочка.

Если удлинение диастолы недостаточно, автор присоединяет к дигиталисовым лекарственным веществам эзерин, благоприятствующий действию ацетилхолина.

В случае асистолии при неполной атрио-вентрикулярной блокаде, дигиталисовые лекарственные вещества могут усилить блокаду и вызвать осложнения. Автор присоединяет в этих случаях атропин или кофеин, препятствующие действию ацетилхолина.

Для усиления систолического действия на сердце дигиталисовых лекарственных веществ, автор присоединяет аскорбиновую кислоту, которая при известной дозе более благоприятствует действию симпатина, чем ацетилхолина.

При сердечной недостаточности автор рекомендует присоединять для стимуляции нервных центров стрихнин.

2) *Недостаточность сердечной мышцы в течение острых инфекционных заболеваний*

Обширные исследования автора, касающиеся острой недостаточности сердечной мышцы при сыпном тифе (1917) показали, что при острых заболеваниях кривая симпатина и, особенно, кривая ацетилхолина значительно снижаются. Снижая одновременно реактивность тканей на симпатин и, особенно, на ацетилхолин, наперстянка в этих случаях неприменима, и необходимо прибегать к методу дробных доз строфантина, который, благодаря своей растворимости в воде, действует быстрее. С целью стимулировать нервную систему присоединяют стрихнин.

3) *Слабое действие дигиталисовых лекарственных веществ при кахексии*

4) *Острый коллапс*

Назначается адреналин+атропин+строфантин (атрадренострофантин) в сочетании с стрихнином.

5) *Различные виды аритмии*

Наперстянка рекомендуется при экстрасистолической аритмии после усилия и противопоказана при экстрасистолической аритмии, появляющейся в состоянии покоя (синусовая брадикардия). При припадках гетеротопной трахикардии дигиталисовое лечение показано только в случае, когда припадок длится долго и угрожает недостаточности сердечной мышцы.

Несмотря на то, что дигиталисовые лекарственные вещества усиливают рефрактерную фазу, они показаны при недостаточности сердечной мышцы с перемежающимся ритмом, так как он удлиняет диастолу, что позволяет очень задетым пучкам сердечной мышцы восстанавливать в течение каждой диастолы свои основные свойства.

При атрио-вентрикулярной неполной блокаде к дигиталисовым лекарственным веществам должны быть присоединены атропин и кофеин как лекарственные вещества, препятствующие действию ацетилхолина (см. предыдущий параграф). При полной атрио-вентрикулярной блокаде с недостаточностью сердечной мышцы можно применять только одни дигиталисовые лекарственные вещества.

6) *Грудная жаба*

Благоприятные результаты дигиталисового лечения наблюдаются при грудной жабе, особенно когда она сопровождается высоким артериальным давлением, и в формах ее, осложненных острой декомпенсацией левого сердца.

7) *Циркуляторная гипертония*

При циркуляторной гипертонии наперстянка снижает кровяное давление.

8) *Недостаточность сердечной мышцы у астматиков*

При недостаточности сердечной мышцы у астматиков дигиталисовые лекарственные вещества, благоприятствуя действию ацетилхолина, могут вызвать астматические припадки. К ним необходимо присоединять атропин или кофеин, препятствующие действию ацетилхолина.

9) *Дигиталисовые лекарственные вещества благоприятствуют явлениям иммунитета*

Дигиталисовые лекарственные вещества, благоприятствуя действию ацетилхолина (который согласно взглядам автора, необходим для образования антител), могут благоприятствовать явлениям иммунитета при острых инфекционных заболеваниях. Но нельзя забывать, что клинические явления обусловливаются процессом парафилаксии (анафилаксии), который в свою очередь обязан освобождению ацетилхолина, и таким образом дигиталисовые лекарственные вещества могут ухудшить эти явления. Однако автор рекомендует дигиталисовые лекарственные вещества к концу инфекционной болезни, когда преобладают явления иммунитета и риск появления парафилактических явлений уже не так велик.

10) *Метод дробных доз строфантина Д. Даниелополу*

Метод состоит в 2—3 впрыскиваниях в день по 0,2 мг строфантина. Можно ли в исключительных случаях увеличить число впрыскиваний в продолжении суток, не рискуя вызвать скоропостижную смерть? Автор доказал, что внезапная смерть происходит вследствие усиления реактивности сердечной мышцы по отношению к ацетилхолину и инактивирующего действия, производимого дигиталисовыми лекарственными веществами на холинэстеразу. Существует возможность предотвращения несчастных случаев путем впрыскивания 0,5—0,75 мг атропина перед каждой инъекцией строфантина.

11) *Дигиталисовые лекарственные вещества благоприятствуют действию ацетилхолина на матку*

Дигиталисовые лекарственные вещества особенно благоприятствуют действию ацетилхолина на все органы им возбуждаемые, а следовательно и на матку.

Они могут быть применены с успехом, чтобы благоприятствовать маточной инволюции в послеродовой период (исследования А. Крайничану).

12) *Тоническое действие наперстянки на организм в целом*

Наперстянка может применяться как тоническое средство при некоторых заболеваниях органов гематопоэза.

13) *Дигиталисовые лекарственные вещества как общие сомато-вегетативные лекарственные вещества*

Дигиталисовые лекарственные вещества не являются сердечными лекарственными веществами, а общими сомато-вегетативными веществами. Они усиливают на всех рабочих органах все реактивности, преобладая на положительных реактивностях (за исключением эмбриональной системы сердца, где преобладает действие на отрицательные реактивности). Они усиливают реактивность также и эндокринных и нервных тканей.

ОБЪЯСНЕНИЕ РИСУНКОВ

Рис. 1. — Опыт 1. Дигитозид.

a) 0,001 K: торможение (остановка сердца в диастоле).

в) 100 γ дигитозида: усиление сокращения (длительное).

c) 0,001 K: торможение желудочка с полной остановкой в диастоле; предсердие и желудочек расширены.

d) 100 γ дигитозида: легкое усиление сократимости и тонуса.

e) 0,001 K: в начале тенденция к усилению тонуса желудочка (остановка в систоле) с последующей остановкой в диастоле (предсердие и желудочек расширены.

f) 100 γ дигитозида: усиление тонуса с ослаблением сократимости.

g) 0,001 K: временная тенденция к остановке в систоле с последующей остановкой в диастоле.

h) 100 γ дигитозида: усиление тонуса и ослабление сократимости.

i) 0,001 K: остановка желудочка в систоле (предсердие расширено).

j) *k*, *l*, *m*, *n*: Все более и более слабое усиление тонуса по мере того как уменьшается доза K (500, 200, 100, 50, 10 γ).

o) 0,001 K: более быстрое вращение большего цилиндра — остановка желудочка в систоле (предсердие расширено).

r) Применяется та же самая доза KCI через 10, 25, 40, 54, 100,—остановка желудочка в систоле (предсердие расширено).

Резюме

1. Дигитозид усиливает сокращение и тонус.

2. При достаточной дозе дигитозида и при дозе, останавливающей желудочек в диастоле, KCI останавливает его в систоле. По мере того как повторяется доза дигитозида уровень, на котором останавливается желудочек, все более повышается.

При дигитозиде остановка в диастоле вызвана тем, что парасимпатикомиметическая реактивность, обязанная K, превосходит симпатикомиметическое действие Ca, вмешательство которого вызвано K (на сердце с нормальной парасимпатикомиметической реактивностью по отношению к K и нормальной симпатикомиметической реактивностью по отношению к Ca).

Остановка в систоле, вызванная ионом K после дигитозида, обязана усилению симпатикомиметической реактивности по отношению к иону Ca и происходит потому, что симпатикомиметическое действие Ca (вмешательство которого обязано

К) превосходит (благодаря повышению симпатикомиметической реактивности по отношению к Са) парасимпатикомиметическое действие К.

Из этого следует, что дигитозид обладает свойством, характерным дигиталисовым глюкозидам (определение, данное Д. Даниелополу): свойство четко инвесировать диастолическое действие Са, которое становится систолическим. Это действие длительно.

3. Дигитозид кумулируется в организме.

Рис. 2. — Опыт 2. Дигитозид.

a) 0,0015 К: торможение.

в) 10 γ дигитозида: легкое увеличение систолических и диастолических амплитуд.

c) 50 γ дигитозида: легкое увеличение систолической амплитуды.

d) 0,0015 К: тормозящее действие К ослаблено.

e) 200 γ дигитозида: легкое увеличение диастолической амплитуды.

f) 0,0015 К: почти полная остановка желудочка в систоле. Расширенное предсердие сокращается.

g) 0,0015 К: то же.

h) 0,001 К: тенденция к остановке желудочка в систоле.

i) 0,002 К: более выраженная тенденция к остановке желудочка в систоле.

j) 0,005 К: четкая остановка желудочка в систоле. Расширенное предсердие сокращается.

k) 0,005 Са: тот же эффект, как и после такой же дозы К.

l) Хинин (препятствующий действию иона Са): уменьшение сократимости.

m) 0,0015 К: доза, которая до хинина останавливала желудочек в систоле, вызывает торможение: парасимпатикомиметическое действие К преобладает над симпатикомиметическим действием Са (вмешательство которого обязано К), так как хинин снижает симпатикомиметическую реактивность по отношению к Са.

n) 0,005 дигитозида: доза, которая до хинина останавливала желудочек в резко выраженной систоле, останавливает его при более слабой систоле, переходящей впоследствии в длительную диастолу; симпатикомиметическое действие Са (вмешательство которого обязано К) преобладает кратковременно и затем (вследствие анти-Са действия хинина) превосходит парасимпатикомиметическое действие К.

o) После хинина систолическое действие Са на много слабее.

p) После другой дозы хинина ион К вызывает полную остановку в диастоле.

Резюме

1. Инверсия действия К вследствие того, что симпатикомиметическая реактивность по отношению к иону Са усилена дигитозидом.

2. Это толкование доказывается тем, что хинин, который упраздняет симпатикомиметическую реактивность по отношению к Са, возвращает иону К его тормозящее действие и Са становится из возбуждающего тормозящим.

Рис. 3. — Опыт 3. Дигитозид.

a) 0,001 ацетилхолина: торможение.

b) 0,5 γ адреналина: возбуждение.

c) 25 γ дигитозида: никакого видимого эффекта.

d) 0,001 ацетилхолина: торможение, за которым следует возбуждение.

e) 0,001 ацетилхолина: торможение, за которым следует возбуждение.

f) 0,5 γ адреналина: возбуждение более выраженное, чем до дигитозида.

g) 50 γ дигитозида: стойкое увеличение сокращений.

h) 0,001 ацетилхолина: торможение, за которым следует стойкое сильное возбуждение.

i) 0,5 адреналина: более сильное возбуждение, чем до дигитозида.

j) 0,5 адреналина: еще более сильное возбуждение.

k) 400 γ дигитозида: увеличение тонуса и торможение ритма; полная систолическая остановка желудочка вследствие новой дозы.

Резюме

Из вышеизложенного следует, что дигитозид благоприятствует действию адреналина (симпатина) более, чем ацетилхолин. В опытах *d*, *e*, *h*, отмечается, что ацетилхолин после торможения вызывает возбуждение, обязанное симпатину, освобождение которого обусловлено ацетилхолином.

То, что одна и та же доза адреналина после дигитозида сильнее возбуждает желудочек, доказывает, что дигитозид более усиливает симпатикомиметическую реактивность по отношению к адреналину. После сильной дозы, остановка желудочка в систоле; очень расширенное предсердие сокращается.

Увеличение давления перфузируемой жидкости вызывает несколько сокращений желудочка, после которых желудочек окончательно останавливается в систоле.

Рис. 4. — Опыт 4.

a) 500 γ дигитозида: очень заметное усиление тонуса, а в дальнейшем и амплитуды сокращения.

b) 500 γ дигитозида: более выраженное усиление тонуса.

c) 500 γ дигитозида: остановка желудочка в систоле (предсердие расширено). Увеличение давления перфузируемой жидкости (+) восстанавливает сокращения.

d) 500 γ дигитозида: остановка сердца в систоле (предсердие расширено). Увеличение давления жидкости (+) не влечет за собой сокращений.

Резюме

Этот опыт доказывает, что дигитозид кумулируется.

Рис. 5. — Опыт 5. Изолированное сердце лягушки. Раствор Рингера. Дигитозид увеличивает постепенно систолическую и диастолическую амплитуду сердечных сокращений и благоприятствует действию ацетилхолина.

Рис. 6. — Опыт 6. Изолированное сердце лягушки. Раствор Рингера. Положительное тонотропное действие строфантина. Кумуляция различных доз. Необратимое сокращение желудочка, несмотря на увеличение давления перфузируемой жидкости. Предсердие остается расширенным и сокращается.

Рис. 7. — Опыт 7. При первых же дозах строфантина амплитуда увеличивается. Добавление все больших доз ведет к повышению тонуса до остановки сердца в систоле. Предсердие расширено и сокращается.

Рис. 8. — Опыт 8. Изолированное сердце лягушки. Раствор Рингера.

Первые же дозы строфантина увеличивают систолическую и диастолическую амплитуду.

Доза 0.001 строфантина вызывает усиление тонуса. и сокращения становятся менее выраженными. Затем желудочек останавливается в систоле. Предсердие остается расширенным и сокращается. Желудочек воспринимает механические раздражения (прикосновение конца иглы).

Рис. 9. — Опыт 10. Строфантин благоприятствует действию ацетилхолина так же как и адреналина.

Рис. 10. — Опыт 11.

a) 0.0015 К: торможение.

в) 0,001 строфантина: положительное тоно-инотропное действие.

c) 0.0015 К после строфантина: тормозящее действие на много слабее чем до строфантина (под действием строфантина симпатикомиметическая реактивность по отношению Са растет больше, чем парасимпатикомиметическая реактивность по отношению к К).

d) После новой дозы строфантина, следующей за первой, доза 0,0015 K имеет обратное действие и ведет к остановке желудочка в систоле: симпатикомиметическая реактивность по отношению к Ca увеличена и симпатикомиметическое действие Ca, вмешательство которого обязано K, преобладает над парасимпатикомиметическим действием K.

e) Добавляется 500 γ хинина, который препятствует действию иона Ca: торможение и замедление ритма.

f) После хинина, который устраняет симпатикомиметическое действие по отношению к Ca, остается только парасимпатикомиметическое действие K, которое ведет к остановке желудочка в диастоле.

Резюме

1. Обратное действие K после строфантина. Явление вызвано тем, что строфантин более повышает симпатикомиметическую реактивность по отношению к Ca, чем парасимпатикомиметическую реактивность по отношению к K, что доказывается тем, что после хинина на строфантинизированном сердце K останавливает его в диастоле.

2. После хинина ион K останавливает строфантинизированное сердце в диастоле, так как хинин устраняет симпатикомиметическую реактивность по отношению к Ca.

Рис. 11 — Опыт 12. Изолированное сердце лягушки. Раствор Рингера.

Доза 0.0005 KCl вызывает торможение сердца (a). После 100 γ строфантина та же доза KCl останавливает сердце в систоле (в) как и 0,002 $CaCl_2$ (c.) Эта доза строфантина более благоприятствует действию иона Ca, чем иона K и обращает действие иона K: остановка в систоле, вызванная KCl, обязана действию иона Ca, вмешательство которого вызвано KCl.

Рис. 12 — Опыт 13. Изолированное сердце лягушки. Растовор Рингера

Доза 0.001 KCl вызывает торможение. После строфантина та же доза KCl вызывает возбуждение (посредством иона Ca, вмешательство которого обязано *K)* так же как и одинаковая доза $CaCl_2$.

Рис. 13 — Опыт 14. Изолированное сердце лягушки. Раствор Рингера.

a) Ион K вызывает торможение.

в) После малой дозы строфантина K вызывает более сильное торможение: эта доза строфантина более повышает реактивность по отношению к K, (отрицательная реактивность), чем реактивность по отношению к Ca, (положительная реактивность) и парасимпатикомиметическое действие K преобладает над симпатикомиметическим действием иона Ca, вмешательство которого обязано K.

c) Более значительная доза строфантина более благоприятствует положительной реактивности по отношению к Ca, чем отрицательной реактивности по отношению к K, и действие K инверсируется:K вызывает возбуждение посредством преобладающего действия иона Ca, освобождение которого обязано K. K вызывает возбуждение (в) как и Ca (*c*): обратное действие.

d) Ион Ca производит тот же эффект, что и ион K.

e) После новой дозы строфантина явление усиливается.

Рис. 14 — Опыт 15.

При опыте применялись малые дозы KCl и $CaCl_2$

5 γ KCl: торможение,

5 γ CaCl: легкое возбуждение.

После 100 γ строфантина K становится возбуждающим и Ca вызывает более сильное возбуждение, чем до строфантина.

После 200 γ явление усиливается.

Рис. 15 — Опыт 19. Изолированное сердце лягушки. Раствор Рингера.

Посредством строфантина, наперстянки и морозника был вызван полуритм. Вышеупомянутые лекарственные вещества значительно меньше способствуют

установлению полуритма, чем вератрин и $BaCI_2$ Если подвергать сердце действию малой дозы вератрина (75γ), которая сама по себе не в состоянии вызвать полуритм, строфантин который сам по себе также не способен вызвать это явление, вызывает его после вератрина. Ацетилхолин обусловливает исчезновение полуритма.

Рис. 16 — Опыт 20. Адреналин (5 γ) вызывает легкое возбуждение; 50 γ строфантина также вызывают легкое возбуждение. После строфантина адреналин (5 γ) вызывает полуритм, который исчезает после ацетилхолина. Адреналин удлиняет рефрактерную фазу, а строфантин благоприятствует этому действию.

Рис. 17 — Опыт 21. Конец подвздошной кишки морской свинки (продольное волокно). Раствор Тироде 38°.

Строфантин возбуждает орган, благоприятствуя действующим возбуждающим факторам (ацетилхолин и K), Строфантин благоприятствует действию ацетилхолина. См.аналогичные опыты, описанные автором в более ранних публикациях.

Рис. 18 — Опыт 22. Конец подвздошной кишки морской свинки (продольное волокно). Раствор Тироде 38°.

Раньше было покавано, что в средних дозах адреналин раздражает это волокно действием ацетилхолина, освобождение которого обязано адреналину. После строфантина возбуждение, вызванное адреналином, более слабо, так как в этом опыте (исключение) строфантин более усилил действие адреналина, чем действие ацетилхолина, освобождение которого обязано адреналину (более усилена симпатикомиметическая реактивность волокна по отношению к симпатину , чем его парасимпатикомиметическая реактивность по отношению к ацетилхолину),

Рис. 19 — Опыт 23. Подвздошная кишка кролика. Раствор Тироде 38°.

До строфантина 0.1 KCI и 10 γ ацетилхолина вызывают сокращение. Добавляется сильная доза строфантина для того, чтобы получить эффекты специфического действия, которое препятствует действию естественных вегетативных факторов, так как строфантин начинает вызывать необратимые явления.

Адреналин сам по себе вызывает легкое торможение.

Рис. 20 — Опыт 24. — Абдоминальная мышца лягушки. Раствор Рингера.

a) 0,02 KCI вызывает легкое сокращение абдоминальной мышцы, которое исчезает при перемене жидкости.

в) Строфантин (0,001) не вызывает сокращение.

c) Та же доза KCI (0,002) вызывает более сильное сокращение после строфантина, чем до него; оно с трудом исчезает при промывании органа. $CaCI_2$ (0,1) возвращает мышце ее первоначальный тонус.

d) После новой дозы строфантина (0,002) KCI вызывает еще более сильное сокращение.

Рис. 21 — Опыт 25. Изолированное сердце лягушки. Раствор Рингера.

Слабая доза гельборзида (0,1 мл) раствора—вызывает снижение сократимости. Более сильная доза (0,6) вначале вызывает торможение, за которым следует чрезмерное повышение тонуса.

Рис. 22 — Опыт 26. Средце лягушки. Раствор Рингера.

Друхфэный ритм, вызванный гельборзидом.

Рис. 23 — Опыт 27. Изолированное сердце лягушки. Раствор Рингера.

Гельборзид вызывает повышение тонуса и затем атрио-вентрикулярную блокаду-фаза идиовентрикулярного ритма.

Добавление 500 γ K во время полного идиовентрикулярного ритма останавливает желудочек в систоле (обратное действие K). Предсердие расширено.

Рис. 24 — Опыт 28. Изолированное сердце лягушки. Раствор Рингера.

a) 0,5 γ адреналина ведут к торможению, Эта доза является амфомиметической с парасимпатикомиметическим преобладанием: парасимпатикомиметиче-

ское действие ацетилхолина, освобождение которого обязано адреналину, преобладает над симпатикомиметическим действием адреналина.

в) Гельборзид вначале вызывеат торможение, за которым следует его усиление.

с, *d)* Добавление адреналина (*с*) ведет к кратковременному торможению, за которым следует возбуждение, тогда как до гельборзида имело место лишь торможение. Через короткое время адреналин вызывает торможение, более выраженное, чем до гельборзида. Этот опыт можно объяснить следующим образом:

В начальной короткой фазе гельборзид усилил симпатикомиметическую реактивность по отношению к адреналину более, чем парасимпатикомиметическую реактивность по отношению к ацетилхолину и из действующей амфомиметически с парасимпатическим преобладанием (*а*) доза 0,5 γ адреналина становится амфомиметической с симпатикомиметическим преобладанием (*с*). Во второй фазе гельборзид усилил парасимпатикомиметическую реактивность по отношению к ацетилхолину, более, чем симпатикомиметическую реактивность по отношению к симпатину и парасимпатикомиметическое действие ацетилхолина, освобожденного адреналином, преобладает над симпатикомиметическим действием адреналина более, чем до гельборзида.

с) Добавляется 1 % раствор гельборзида, который суммируется с первой дозой. Происходит блокада сердца, исчезающая после атропина.

Резюме

1. Отрицательное инотропное действие первой дозы гельборзида.
2. Благоприятствующее действие гельборзида то в отношении адреналина, то в отношении ацетилхолина.
3. Отрицательное дромотропное действие гельборзида.

Рис. 25. — Опыт 29. Изолированное сердце лягушки. Раствор Рингера.

а) KCI и ацетилхолин вызывают торможение.

b) Гельборзид.

с) После гельборзида ацетилхолин и KCI вызывают гораздо более выраженное торможение.

d) После гельборзида $CaCI_2$ инверсирует свое действие и становится тормозящим: гельборзид более благоприятствует в этом опыте действию KCI чем $CaCI_2$ и тормозящее действие $CaCI_2$ вызвано KCI, вмешательство которого обязано $CaCI_2$.

е) Добавляется новая доза гельборзида, которая суммируется с предыдущей дозой.

f) После этой новой дозы ацетилхолин вызывает еще более выраженное торможение, чем после первой дозы.

Этот опыт показывает, что при этой дозе гельборзид благоприятствует KCI более, чем $CaCI_2$, ацетилхолину более, чем симпатину и что тормозящее действие гельборзида, замеченное в опытах *b*, *с* обязано благоприятствующему действию лекарственного вещества на ионы и химические медиаторы, преобладая в отношении тормозящих факторов.

Рис. 26. — Опыт 31. Изолированное сердце лягушки. Раствор Рингера.

а, b, с) 0,1 γ ацетилхолина вызывает возбуждение (амфомиметическое действие с симпатикомиметическим преобладанием). 1 γ ацетилхолина вызывает вначале торможение, за которым следует возбуждение, 5 γ — сильное торможение. Объясняется это следующим образом. Эффекты ацетилхолина амфомиметичны; слабые дозы амфомиметичны с симпатикомиметическим преобладанием и возбуждают сердце, более сильные дозы амфомиметичны с парасимпатикомиметическим преобладанием и тормозят сердце. Средняя доза вызывает бифазный эффект. Возбуждающие эффекты, вызванные ацетилхолином, обязаны симпатину, освобождение которого обязано ацетилхолину.

d, е, f, g) В этой дозе (0,01) гельборзид еще более повышзет реактивность в отношении ацетилхолина и вызывает торможение (*d*). После гельборзида дозы 0,1 γ и 1 γ ацетилхолина, которые до этого лекарственного вещества действовали

амфомиметично с симпатикомиметическим преобладанием (возбуждающее) действуют амфомиметично с парасимпатикомиметическим преобладанием (тормозящие), так как гельборзид повышает реактивность в отношении ацетилхолина и прямое парасимпатикомиметическое действие ацетилхолина преобладает над симпатикомиметическим действием симпатина, освобождение которого обязано ацетилхолину.

После гельборзида доза в 5 γ ацетилхолина вызывает торможение гораздо более выраженное, чем до этого лекарственного вещества, вследствие повышения парасимпатикомиметической реактивности в отношении ацетилхолина (*g*).

Рис. 27. — Опыт 32. Изолированное сердце лягушки. Раствор Рингера.

a) $CaCl_2$ вызывает возбуждение, а KCl — торможение.

b) Гельборзид повышает тонус органа. После гельборзида $CaCl_2$ усиливает свое возбуждающее действие и останавливает сердце в систоле.

c, d) После гельборзида KCl инверсирует свое действие и так же как и $CaCl_2$ останавливает сердце в систоле.

В действительности, как в опыте с $CaCl_2$, так и в опыте с KCl ион Ca вызывает остановку органа в систоле.

В этой дозе (0,25) гельборзид благоприятствует действию иона Ca более, чем K, а инверсированное действие KCl обязано иону Ca, вмешательство которого вызвано KCl.

Рис. 28. — Опыт 33. Изолированное сердце лягушки. Раствор Рингера.

a, b) Ca слегка возбуждает, а K сильно тормозит сердце.

c) После гельборзида, особенно усиливающего положительные реактивности (например Ca), $CaCl_2$ еще более возбуждает сердце.

d) После гельборзида действие K инверсируется (посредством иона Ca), вмешательство которого вызвано K, так как гельборзид особенно повышает реактивность в отношении Ca.

e) Ca возбуждает. При полном действии Ca добавляется KCl: снова отмечается возбуждение.

f) После хинина, упраздняющего реактивность в отношении Ca, K становится вновь тормозящим: сохраняется только отрицательная реактивность по отношению к K и ион K вызывает исключительно парасимпатикомиметический эффект (тормозящий).

Рис. 29. — Опыт 35. Изолированное сердце лягушки, подвергнутое действию гельборзида.

После гельборзида K, так же как и Ca останавливают сердце в систоле.

Рис. 30 — Опыт 36. Изолированное сердце лягушки. Раствор Рингера.

a, в) K вызывает торможение, а $CaCl_2$ — возбуждение. После дозы 0,6 мл гельборзида Ca вызывает более сильное возбуждение и K инверсирует свое действие, которое из тормозящего становится возбуждающим. K и Ca производят после гельборзида одно и то же действие: возбуждающее действие K обязано иону Ca, вмешательство которого вызвано K. Гельборзид повышает реактивность сердца более в отношении Ca и симпатикомиметическое действие Ca, вмешательство которого вызвано K, превосходит парсимпатикомиметическое действие, свойственное K.

Рис. 31 — Опыт 37. Изолированное сердце лягушки. Раствор Рингера.

a, в) До гельборзида 0,001 K вызывает леокое торможение, а 0,001 Ca — возбуждение.

c) Добавление гельборзида не производит никакого видимого эффекта.

d, e) После гельборзида тормозящее действие K усиливается, а действие Ca инверсируется: из возбуждающего оно становится тормозящим.

f) Это действие гельборзида длится долго.

g, h) Оно начинает исчезать через 2 часа после гельборзида: тормозящее действие K менее сильно, чем прежде и Ca начинает становиться возбуждающим.

i, j) Новая доза гельборзида инверсирует снова действие Ca.

Резюме

В этой дозе гельборзид благоприятствует действию К более, чем Са: тормозящее действие К растет, а возбуждающее действие Са становится тормозящим. Эта инверсия Са объясняется следующим образом: гельборзид более усиливает парасимпатикомиметическую реактивность по отношению к К, чем симпатикомиметическую реактивность по отношению к Са, и парасимпатикомиметическое действие К преобладает над симпатикомиметическим действием Са.

Рис. 32 — Опыт 39. Изолированное сердце лягушки. Раствор Рингера. Гельборзид усиливает действие иона Са и инверсирует действие иона К. Следует отметить, что на изолированном сердце лягушки дигиталисовые лекарственные вещества в одной и той же дозе в некоторых случаях благоприятствуют тормозящим факторам более, чем возбуждающим, а в других случаях возбуждающим более, чем тормозящим. Это объясняется тем, что слабые и сильные дозы имеют обратное действие, а интерреактивное отношение отличается в зависимости от случая (см исследования в связи с интерреактивным отношением в «Трудах и исследованиях по нормальной и патологической физиологии,» том 1, Изд. Академии РНР, Бухарест).

Рис. 33 — Опыт 40. Изолированное сердце лягушки. Раствор Рингера. Сердце предварительно подвергалось действию гельборзида. Возбудители: Са и К (А). После хинина, препятствующего действию иона Са, оба возбудителя становятся тормозящими. $CaCl_2$ становится тормозящим благодаря действию иона К, освобождение которого обязано иону Са (*B*). После прекращения действия хинина и до прекращения действия гельборзида Са и К вновь становятся возбуждающими (*C*). После новой дозы хинина Са и К вновь становятся тормозящими (*D*).

Рис. 34 — Схемы этого рисунка показывают влияние слабых доз дигиталисовых лекарственных веществ на действие ацетилхолина, адреналина, иона Са и иона К, (неспецифическое действие). Для упрощения схемы авторы принимали во внимание лишь действие на сократимость.

Схема 1. Ацетилхолин в амфомиметической дозе с парасимпатическим преобладанием ослабляет сократимость, так как для данного интерреактивного отношения собственное его парасимпатикомиметическое действие преобладает над симпатикомиметичеким действием симпатина, освобождение которого обязано ацетилхолину. Слабая доза дигиталисового лекарственного вещества более благоприятствует действию тормозящих факторов (ацетилхолин и К), чем возбуждающих (симпатин и Са): следует торможение. После этого благоприятствующего действия слабой дозы дигиталисового лекарственного вещества, преобладающего над тормозящими факторами, та же доза ацетилхолина вызывает более сильное торможение, чем до дигиталисового лекарственного вещества. Из этого следует, что слабая доза дигиталисового лекарственного вещества более усиливает отрицательные реактивности (в отношении ацетилхолина и К) и что положительные реактивности (в отношении симпатина и иона Са) вместе с отрицательными реактивностями более четко реагируют на тормозящее действие (парасимпатикомиметическое) ацетилхолина. Малые дозы дигиталисового лекарственного вещества снижают интерреактивное отношение.

Схема 2. Адреналин в амфомиметической дозе с симпатическим преобладанием усиливает сократимость, так как для данного интерреактивного отношения симпатикомиметическое действие адреналина преобладает над парасимпатикомиметическим действием ацетилхолина, освобождение которого обязано адреналину. Слабая доза дигиталисового лекарственного вещества вызывает торможение (см. объяснение в схеме 1). После этой слабой дозы дигиталисового лекарственного вещества, более благоприятствующей тормозящим факторам, адреналин инверсирует свое действие и становится тормозящим (из амфомиметического с симпатикомиметическим преобладанием он становится амфомиметическим с парасимпатикомиметическим преобладанием), так как дигиталисовые лекарственные вещества

в слабых дозах более благоприятствуют действию тормозящих факторов (ацетилхолина и К), а парасимпатикомиметическое действие ацетилхолина, освобождение которого обязано адреналину, усиливается, превосходя симпатикомиметическое действие адреналина (преобладание инверсируется, так как дигиталисовые лекарственные вещества более усиливают реактивность в отношении ацетилхолина). Слабые дозы дигиталисовых лекарственнх веществ снижают интерреактивное отношение рабочей клетки.

Схема 3. KCl в амфомиметической дозе с парасимпатикомиметическим преобладанием ослабляет сократимость, так как для данного интерреактивного отношения парасимпатикомиметическое действие иона К преобладает над симпатикомиметическим действием иона Са, вмешательство которого обязано иону К.

Слабая доза дигиталисового лекарственного вещества вызывает торможение (см. объяснение выше). После этой слабой дозы дигиталисового лекарственного вещества, более благоприятствующей действию тормозящих факторов (ацетилхолин и К), та же доза KCl вызывает более выраженное торможение, чем до этого. Из этого следует, что слабая доза дигиталисового лекарственного вещества усиливает более положительные реактивности, чем отрицательные и эти последние более противостоят тормозящему действию (парасимпатикомиметическому) иона К. Слабые дозы дигиталисового лекарственного вещества снижают интерреактивное отношение.

Схема 4. $CaCl_2$ в амфомиметической дозе с симпатикомиметическим преобладанием усиливает сократимость, так как для данного интерреактивного отношения симпатикомиметическое действие иона Са преобладает над парасимпатикомитетическим действием иона К, вмешательство которого обязано иону Са. Слабая доза дигиталисового лекарственного вещества вызывает торможение (см объяснение выше). После этой слабой дозы дигиталисового лекарственного вещества, более благоприятствующей действию тормозящих факторов (ацетилхолин и К), та же доза $CaCl_2$ инверсирует свое действие из возбуждающего (амфомиметичское с симпатикомиметическим преобладанием) оно становится тормозящим (амфомиметическое с парасимпатикомиметическим преобладанием). Из этого следует, что слабая доза дигиталисового лекарственного вещества более усиливает отрицательные реактивности, чем положительные и благоприятствует тормозящим факторам более, чем возбуждающим. Слабые дозы дигиталисовых лекарственных веществ снижают интерреактивное отношение.

Рис. 35 — Схемы рисунка 35, показывают влияние дигиталисовых лекарственных веществ в терапевтической дозе на действие ацетилхолина, адреналина (симпатина), иона К и иона Са (неспецифическое действие) в отношении сократимости.

Лекарственные вещества в терапевтической дозе повышают интерреактивное отношение.

Схема 1. Ацетилхолин в амфомиметической дозе с парасимпатикомиметическим преобладанием снижает сократимость, так как для данного интерреактивного отношения его собственное парасимпатикомиметическое действие преобладает над симпатикомиметическим действием симпатина, освобождение которого вызвано ацетилхолином.

Терапевтическая доза дигиталисовых лекарственных веществ усиливает сократимость, так как в этой дозе дигиталисовые лекарственные вещества более благоприятствуют действию возбуждающих факторов (симпатин и кальций), чем тормозящих (ацетилхолин и калий). После этого благоприятствующего действия, преобладающего в отношении возбуждающих факторов, ацетилхолин в той же дозе инверсирует свое действие: из тормозящего (амфомиметическое действие с парасимпатикомиметическим преобладанием) он становится возбуждающим амфомиметическое действие с симпатикомиметическим преобладанием. Из этого следует, что терапевтическая доза более повышает положительные реактивности, чем отрицательные и благодаря этому последние успешнее противостоят симпатикомиметическому действию симпатина, освобождение которого обязано ацетилхо-

дину. Терапевтические дозы дигиталисовых лекарственных веществ повышают интерреактивное отношение.

Схема 2. Адреналин в амфомиметической дозе с симпатикомиметическим преобладанием усиливает сократимость, так как при данном интерреактивном отношении его собственное действие (симпатикомиметическое) преобладает над парасимпатикомиметическим (тормозящим) действием ацетилхолина, освобождение которого обязано адреналину. Терапевтическая доза дигиталисового лекарственного вещества усиливает сократимость (см объяснение выше). После дигиталисового лекарственного вещества та же доза адреналина вызывает более выраженное усиление сокращений, так как эти дозы дигиталисового лекарственного вещества повышают положительные ,реактивности более, чем отрицательные и положительные реактивности сильнее реагирует на симпатикомиметическое действие, свойственное адреналину. Терапевтические дозы дигиталисовых лекарственных веществ повышают интерреактивное отношение.

Схема 3. KCI в амфомиметической дозе с парасимпатикомиметическим преобладанием вызывает торможение сократимости, так как при данном интерреактивном отношении его собственное действие преобладает над симпатикомиметическим действием иона Ca, вмешательство которого обязано K. Терапевтическая доза дигиталисового лекарственного вещества усиливает сократимость (см. объяснение выше). После этой дозы дигиталисового лекарственного вещества ион K инверсирует свое действие: из тормозящего (амфомиметического с парасимпатикомиметическим преобладанием) он становится возбуждающим. Это происходит потому, что в этой дозе дигиталисовые лекарственные вещества более усиливают положительную реактивность в отношении иона Ca, чем отрицательную реактивность в отношении иона K и симпатикомиметическое действие иона Ca, вмешательство которого вызвано ионом K, преобладает над парасимпатикомиметическим действием, свойственным иону K. Дигиталисовые лекарственные вещества в терапевтической дозе усиливают интерреактивное отношение.

Схема 4. $CaCI_2$ в амфомиметической дозе с симпатикомиметическим преобладанием усиливает сократимость, так как при данном интерреактивном отношении ее собственное действие (симпатикомиметическое) преобладает над парасимпатикомиметическим действием иона K, вмешательство которого обязано иону Ca. Терапевтическая доза дигиталисового лекарственного вещества усиливает сократимость (см объяснение выше). После этой дозы дигиталисового лекарственного вещества ион Ca в той же дозе более четко усиливает сократимость, чем до дигиталисового лекарственного вещества, так как последнее более усиливает положительную реактивность в отношении иона Ca, чем отрицательную реактивность в отношении иона K, и симпатикомиметическое действие иона Ca становится сильнее. Дигиталисовые лекарственные вещества в терапевтической дозе усиливают интерреактивное отношение.

Рис.36 — Схемы рисунка 36 показывают наверху положительное хронотропное действие слабых доз и отрицательное хронотропное действие терапевтических доз дигиталисового лекарственного вещества, а внизу отрицательное инотропное действие слабых доз и положительное инотропное действие терапевтических доз.

Для упрощения схемы авторы приняли во внимание лишь одно из свойств эмбриональной фибры (автоматичнсть) и одно из свойств зрелой фибры (сократимость.) В действительности слабые дозы являются положительными хронодромотропными и отрицательными батмо-тоноинотропными. Слабые дозы более благоприятствуют на эмбриональной средечной мышце возбуждающим факторам (симпатин и Ca), чем тормозящим факторам (ацетилхолин и K), а на зрелой сердечной мышце более благоприятствуют тормозящим факторам (ацетилхолин и K), чем возбуждающим (симпатин и Ca).

Рис. 37 — Схемы рисунка 37 показывают обратное действие доз, ниже терапевтических и терапевтических, дигиталисовых лекарственных веществ.

Следует отметить, что дигиталисовые лекарственные вещества производят

два обратных действия: *а)* обратное действие малых и больших доз на все основные свойства сердечной мышцы; *в)* при той же дозе (слабой или терапевтической) обратное действие на зрелое волокно мышц (от которого зависят возбудимость тонус и сократимость) и на эмбриональное волокно (от которого зависят автоматичность и проводимость).

В обеих схемах сплошная линия показывает благоприятствующее влияние различных доз дигиталисовых лекарственных веществ в постепенно повышающихся дозах (слева направо) на возбудителей сердца (симпатин и Са), а пунктирная линия — благоприятствующее влияние дигиталисовых лекарственных веществ на тормозящие факторы сердца (ацетилхолин и К). Наверху показывается благоприятствующее влияние дигиталисовых лекарственных веществ на автоматичность и проводимость (эмбриональное волокно); сплошная линия, показывающая благоприятствующее влияние повышающихся доз дигиталисовых лекарственных веществ на возбуждающие факторы, начинается выше и поднимается медленнее; пунктирная линия, показывающая благоприятствующее действие дигиталисовых лекарственных веществ на тормозящие факторы, начинается ниже и поднимается быстрее. Обе линии скрещиваются в точке, являющейся нейтральной, и соответствующей дозе, благоприятствующей в одинаковой степени обеим категориям сил. Дозы, расположенные слева от нейтральной точки, являются возбуждающими в отношении эмбрионального волокна (усиливающими автоматичность и проводимость), так как они более благоприятствуют действию возбуждающих факторов, чем тормозящих; дозы, расположенные справа от нейтральной точки, являются тормозящими (снижающими возбудимость, тонус и сократимость), так как они более благоприятствуют действию тормозящих факторов, чем возбуждающих. Дозы, расположенные слева от нейтральной точки являются дозами ниже терапевтических, а дозы, расположенные справа от этой точки, являются терапевтическими.

Внизу показывается влияние дигиталисовых лекарственных веществ на возбудимость, тонус и сократимость (зрелое волокно); сплошная линия, показывающая благоприятствующее действие постепенно увеличивающихся доз дигиталисовых лекарственых веществ на возбуждающие факторы, начинается ниже и поднимается быстрее, а пунктирная линия, показывающая благоприятствующее действие дигиталисовых лекарственных веществ на тормозящие факторы, начинается выше и поднимается медленнее. Обе линии скрещиваются в точке, представляющей нейтральную точку, соответствующую дозе, благоприятствующей в одинаковой степени обеим категориям факторов. Дозы, располагающиеся слева от нейтральной точки, являются тормозящими для зрелого волокна сердечной мышцы (снижающими возбудимость, тонус и сократимость), так как они более благоприятствуют действию тормозящих факторов, чем возбуждающих; дозы, расположенные справа от нейтральной точки, являются возбуждающими (усиливающими возбудимость, тонус и сократимость), так как они на зрелой мышце более благоприятствуют возбуждающим факторам, чем тормозящим.

Рис. 38. — Опыт 41. Изолированное сердце лягушки. Раствор Рингера.

0,1 γ ацетилхолина вызывает торможение.

1 мл инфузии наперстянки 1/1 вызывает сначала торможение, за которым следует стойкое усиление сердечной сократимости.

После наперстянки 0,1 γ ацетилхолина вызывает более длительное торможение, чем до нее.

1 мл наперстянки 1/1 останавливает сердце в систоле. После наперстянки 0,1 γ ацетилхолина вызывает более длительное торможение, атрио-вентрикулярную блокаду и замедление сердцебиения синусального происхождения.

Наперстянка благоприятствует отрицательному ино-хроно-дромотропному действию ацетилхолина.

Рис. 39. — Опыт 42. Изолированное сердце лягушки. Раствор Рингера.

0,1 γ ацетилхолина вызывает торможение. 1 мл инфузии наперстянки 1/10 вызывает вначале торможение, за которым следует тоно-инотропный положительный эффект. После этой дозы наперстянки действие 0,1 γ ацетилхолина менее

выражено. Более сильная доза инфузии наперстянки (2×1 мл) оказывает благоприятствующее действие в отношении адреналина. Благоприятствующее действие в отношении ацетилхолина проявляется позже: вначале инфузия наперстянки препятствует действию ацетилхолина. Весьма возможно, что начальное тормозящее действие инфузии наперстянки вызывается недигиталисовыми веществами, содержащимися в инфузии.

Рис. 40. — Опыт 44. Изолированное сердце лягушки. Раствор Рингера.

0,01 γ адреналина увеличивает систолическую и диастолическую амплитуду сердечной сократимости. После 1 мл инфузии наперстянки (1/50), та же доза адреналина вызывает такое же, но менее сильное явление.

После 2 мл инфузии наперстянки (1/50) явление, вызванное адреналином, еще более слабо выражено. После 1 мл инфузии наперстянки 1/5, 0,01, 0,1, 0,2 γ адреналина не вызывают более никакого эффекта.

Резюме

В этом опыте инфузия дигиталиса препятствует действию адреналина. Это действие не относится к активным глюкозидам (препятствующим действию ацетилхолина), а к другим веществам, содержащимся в инфузии, действие которых противоположно действию глюкозидов.

Рис. 41, 42, 43, 44. — Опыт 46. Изолированное сердце лягушки. Раствор Рингера.

Кривая 1. 0,0025 К вызывает торможение. 1 мл инфузии наперстянки 1/2 повышает тонус. После наперстянки та же доза К повышает тонус.

Кривая 2. 1 мл инфузии наперстянки 1/2 повышает тонус. После наперстянки К еще больше повышает тонус.

Кривая 3. После двух доз инфузии наперстянки 1/2, KCl останавливает желудочек в систоле.

Кривая 4. Са вызывает систолический эффект, подобный эффекту, производимому К.

Кривая 5. 1 мл инфузии наперстянки 1/1 останавливает сердце в систоле.

Кривая 6. После наперстянки К останавливает сердце в систоле.

Кривая 7. 0,0015 Са производят то же систолическое действие как и К.

Кривая 8. Через некоторое время действие дигиталисовых глюкозидов, содержащихся в инфузии, слабеет и К становится тормозящим. После новой дозы инфузии наперстянки К останавливает сердце в систоле.

Кривые 9 и 10. Опыт повторяется. Эффект, производимый наперстянкой, исчезает и К останавливает сердце в диастоле.

Кривая 11 и 12. Сердце подвергается влиянию строфантина; действие К обратное (систолическое действие).

Кривая 13. Действие строфантина, так же как и наперстянки временно: через некоторое время К останавливает сердце в диастоле.

Кривая 14. После новой дозы строфантина К останавливает сердце в систоле.

Резюме

Дигиталисовые глюкозиды, содержащиеся в инфузии наперстянки, инвертируют действие иона К, которое из тормозящего становится возбуждающим. Активные дигиталисовые глюкозиды более повышают симпатикомиметическую реактивность в отношении Са, чем парасимпатикомиметическую реактивность в отношении К. Следовательно симпатикомиметическое действие иона Са, вмешательство которого обязано К, превосходит парасимпатикомиметическое действие иона К. Ион К становится возбуждающим и вызывает после наперстянки остановку сердца в систоле, так же как и Са.

Инверсия действия иона К является по мнению Даниелополу характерной для дигиталисовых лекарственных веществ. Подобное ему явление отмечается в случаях применения адонидина и конваламарина, но оно очень слабо выражено и менее длительно, чем при наперстянке, строфантине и гельборзиде.

Рис. 45. — Опыт 48. Изолированное сердце лягушки. Раствор Рингера.

Доза 2 γ периплоцина не производит никакого эффекта. Доза 20 γ вызывает легкое повышение тонуса. Дозы 100 γ, 200 γ, 200 γ, 200 γ, добавляемые постепенно, вызывают все более выраженное повышение тонуса. Здесь идет речь об явлении суммирования.

В известный момент желудочек останавливается в диастоле и предсердие больше не сокращается. На механическое раздражение (прикосновение иглой) сердечная мышца отвечает сокращением.

Резюме

1. Положительное тонотропное действие.
2. Остановка желудочка и предсердия в диастоле (желудочек отвечает на механические раздражения).

Рис. 46. — Опыт 49. Изолированное сердце лягушки. Раствор Рингера.

0,005 γ ацетилхолина вызывают торможение.

5 γ периплоцина вызывают значительное увеличение амплитуды сердечных сокращений. После периплоцина 0,005 γ ацетилхолина вызывают более сильное торможение, чем до него.

Добавляется 20 γ периплоцина, который еще более усиливает сократимость. После этой второй дозы периплоцина ацетилхолин вызывает такой же тормозящий эффект как и после первой дозы.

После большой дозы периплоцина (200 γ) сократимость усиливается, и тонус повышается. Дозы 0,005 γ, добавляемые постепенно в разные промежутки времени, вызывают все более выраженное торможение.

Отмечается, что после каждой дозы 0,005 γ ацетилхолина сократимость не возвращается к своей исходной точке.

После новой дозы периплоцина (200 γ) вновь замечается повышение тонуса и усиление сократимости. После этой дозы периплоцина 0,05 γ ацетилхолина вызывают сильное и длительное торможение.

Резюме

1. Положительное ино- и тонотропное действие периплоцина.
2. Благоприятствующее действие периплоцина в отношении ацетилхолина.

Рис. 47. — Опыт 50. Изолированное сердце лягушки. Раствор Рингера.

0,1 γ ацетилхолина вызывает торможение. 40 γ периплоцина значительно увеличивают систолическую и диастолическую амплитуду сердечной сократимости. После периплоцина та же доза (0,1 γ) ацетилхолина вызывает более сильное торможение (исходная величина амплитуды сокращения сердца, при которой начинается тормозящее действие ацетилхолина, повышена).

200 γ периплоцина усиливают систолическую амплитуду и повышают линию тонуса. Благоприятствующее действие периплоцина в отношеним ацетилхолина.

Затем исследуется действие строфантина. 200 γ строфантина слегка повышают тонус и увеличивают систолическую амплитуду.

После первой дозы строфантина действие ацетилхолина сильнее. Вторая доза в 200 γ строфантина больше повышает линию тонуса и систолическую амплитуду, чем первая доза (кумуляция) и значительно благоприятствует тормозящему действию ацетилхолина.

Резюме

1. Доза 40 γ периплоцина увеличивает систолическую и диастолическую амплитуду. Доза 200 γ повышает тонус.
2. Благоприятствующее действие строфантина в отношении ацетилхолина сильнее, чем действие периплоцина.

Рис. 48 — Опыт 54. Изолированное сердце лягушки. Раствор Рингера. Положительное тоно-инотропное действие 500 γ 0,001, 0,005 и 0,01 $CaCl_2$. 400 γ периплоцина: положительное тоно-инотропное действие. Положительное батморопное действие (двухфазный ритм). Вторая доза 400 γ периплоцина повышает тонус и вызывает двухфазный ритм.

После периплоцина $CaCl_2$ инверсирует свое действие. Диастолическая амплитуда сокращения еще более увеличивается.

400 γ периплоцина вызывает синусиальную тахикардию и двухфазный ритм. После периплоцина $CaCl_2$ производит обратный эффект (торможение).

400 γ периплоцина повышают тонус и вызывают двуфазный ритм. После периплоцина это явление продолжается еще час, после чего действие Ca входит в норму.

Резюме

1. Положительное тоно-ино-батмотропное действие периплоцина.

2. После периплоцина ион Ca инверсирует свое действие из-за благоприятствующего действия периплоцина в отношении иона K. В настоящем опыте это действие длится час.

Рис. 49 — Опыт 58. Изолированное сердце лягушки. Раствор Рингера.

Дозы 1, 5 и 10 γ адонидина оказывают двухфазное действие на сократимость сердца. После 10 γ сердце останавливается в диастоле, после чего происходит увеличение систолической и диастолической амплитуды сокращения. Следует повышение тонуса.

После 25 γ адонидина — увеличение систолической и диастолической амплитуды. После 50 γ адонидина отмечается тот же эффект. После 100 γ — увеличение систолической и диастолической амплитуды, за которым следует повышение тонуса. После 250, 500 и 750 γ тонус повышается и появляются многочисленные экстрасистолы:

Резюме

1. В слабых дозах адонидин производит отрицательное тоно-инотропное, а в сильных дозах положительное тоно-инотропное действие.

2. В слабых дозах адонидин усиливает возбудимость гетеротопных центров (экстрасистолы).

Рис. 50. — Опыт 59. Изолированное сердце лягушки. Раствор Рингера. Большая доза адонидина (0,002) временно останавливает сердце в систоле; желудочек начинает вновь сокращаться, останавливается в диастоле, снова начинает сокращаться и снова останавливается в диастоле.

Резюме

Сильные дозы строфантина вызывают остановку в систоле (очень кратковременное явление), за которой следуют периодические остановки в диастоле.

Рис.51. —Опыт 60. Изолированное средце лягушки. Раствор Рингера.

Слабые дозы адонидина (1 γ) производят слабое отрицательное инотропное действие. Средняя доза (10 γ) не оказывает никакого действия, а более сильная доза (50 γ) оказывает положительное ино — и хронотропное действие.

Доза 500 γ адонидина повышает тонус. После дозы 750 γ отмечается значительное повышение тонуса с замедлением ритма и ослаблением сократимости. Далее ритм прогрессивно замедляется.

После новой дозы 750 γ адонидина отмечается повышение тонуса, за которым следует сильное замедление ритма.

Резюме

1. Легкое отрицательное инотропное действие слабых доз и сильное отрицательное инотропное действие сильных доз адонидина.

2. Положительное хронотропное действие средних доз и отрицательное хронотропное действие сильных доз.

Рис. 52. — Опыт 61. Изолированное сердце лягушки. Раствор Рингера.

1 γ ацетилхолина вызывает торможение. После двух доз 50 γ адонидина сократимость усиливается. Положительное инотропное действие доз 100 и 200 γ слабее. Доза 0,002 адонидина повышает тонус, уменьшает амплитуду сокращений и замедляет синусиальный ритм.

После 50 γ адонидина действие ацетилхолина слабо. Вопоследствии тормозящее действие ацетилхолина становится сильнее.

Резюме

Положительное инотропное действие слабых и средних доз. Положительное тонотропное и отрицательное хронотропное действие сильных доз. При сильной дозе адонидин благоприятствует отрицательному инотропному действию ацетилхолина.

Рис. 53. — Опыт 62. Изолированное сердце лягушки. Растовор Рингера.

Доза 100 γ адонидина слегка повышает тонус. Вторая доза 100 γ вызывает сильное повышение тонуса и экстрасистолы (кумуляция). Тонус остается повышенным и ритм постепенно замедляется. В продолжение этого времени адреналин в дозе 1 γ и даже в дозе 5, 10 и 20 γ не производит никакого действия. Атропин слегка усиливает сократимость, но не ускоряет ритма. Изредка сердце останавливается в диастоле. Впоследствии отмечается атрио-вентрикулярная блокада, вызывающая как двухфазный ритм, так и замедленный ритм.

После новой дозы адонидина, 1 γ адреналина останавливает желудочек в диастоле. Желудочек отвечает механическим возбудителям.

После двух доз 0,001 адонидина тонус сильно повышается, а сократимость слабеет. Впоследствии тонус частично возвращается к норме, появляется двухфазный и трехфазный ритм, после чего сердце останавливается в диастоле.

Резюме

Отмечается положительное и отрицательное хроно-дромотропное действие сильных доз адонидина. После сильных доз желудочек изредка останавливается в диастоле. При полном действии сильных доз адонидина, адреналин больше не производит никакого эффекта или останавливает желудочек в диастоле. Атропин не ускоряет ритма.

Рис. 54. — Опыт 64. Изолированное сердце лягушки. Раствор Рингера.

0,0025 K останавливают сердце в диастоле. Доза 500 Ca вызывает положительное тоно-инотропное действие. Доза 0,001 адонидина вызывает сильное повышение тонуса, уменьшение амплитуды сердечных сокращений и экстрасистолы.

После адонидина Ca останавливает желудочек в диастоле (предсердие продолжает ритмично биться). Желудочек в скором времени начинает вновь биться, но его сокращения реже.

Тормозящее действие K сильнее после адонидина. Явление скоро прекращается, так как Ca возобновляет свое систолическое действие.

Новая доза 0,001 адонидина повышает тонус и вызывает гетеротопную тахикардию. После этой дозы адонидина Ca вызывает замедление синусиального ритма и экстрасистолы.

После новой дозы 0,001 адонидина вновь отмечается появление экстрасистол. После этой дозы 500 γ Ca останавливают сердце в диастоле и замедляют ритм (предсердие продолжает ритмично биться). После последней дозы 500 γ Ca как желудочек, так и предсердие останавливаются в диастоле.

Резюме

1. Адонидин производит положительное хронотропное и батмотропное действие.

2. Адонидин благоприятствует действию иона К и действие иона Са инверсируется. Это последнее явление обязано вмешательству иона К. Адонидин особенно усиливает парасимпатикомиметическую реактивность в отношении иона К. Вследствие этого парасимпатикомиметическое действие иона К, вмешательство которого обязано иону Са, превосходит действие, свойственное иону Са.

Рис.55 — Опыт 65. Изолированное сердце лягушки. Раствор Рингера.

Доза 500 γ Са вызывает положительное хронотропное действие. Доза 0,001 адонидина производит положительное тоно-инотропное действие.

После двух доз 0,001 адонидина 500 γ Са инверсируют свое действие и останавливают желудочек в диастоле. В продолжение этого времени желудочек отвечает на механические возбудители.

После новой дозы адонидина 500 γ Са останавливают желудочек в диастоле. К производит то же действие. Это действие временное и немного спустя Са становится менее тормозящим.

Резюме

Са инверсирует свое действие после адонидина (см объяснение предыдущего рисунка).

Рис. 56, 57, 58 — Опыт 67. Изолированное сердце лягушки. Раствор Рингера.

0,0015 и 0,002 К вызывают торможение. После 100, 250, 500 и 750 γ адонидина, тормозящее действие К сильнее.

После двух доз 0,002 адонидина К инверсирует свое действие, которое из тормозящего становится возбуждающим (остановка желудочка в систоле), однако это явление гораздо менее длительно, чем при опытах со строфантином: очень скоро появляется благоприятствующее действие К.

Повторная доза адонидина. После адонидина отмечается тенденция К остановить желудочек в систоле, каковое явление кратковременно, так как вскоре К останавливает желудочек в диастоле.

Сильные дозы адонидина замедляют синусальный ритм, производят атрио-вентрикулярную блокаду и вызывают появление экстрасистол.

Резюме

1. Отмечается положительное тоно-батмотропное и отрицательное хроно-дромотропное действие сильных доз адонидина.

2. Отмечается влияние, благоприятствующее действию иона К, а при очень сильных дозах более благоприятное влияние в отношении иона Са, че вмотношении иона К, причем действие иона К инверсируется.

Рис. 59. — Опыт 69. Изолированная подвздошная кишка кролика. Ванна Тироде 38°.

1 γ ацетилхолина возбуждает кишку. Адонидин также. После адонидина действие ацетилхолина более выражено.

Рис. 60 — Опыт 70. Изолированное сердце лягушки. Раствор Рингера. В слабой дозе конвалламарин тормозит сокращения. В более сильной дозе вызывает двухфазный эффект: торможение-возбуждение. При очень сильной дозе: остановка сердца в систоле.

Резюме

При слабой дозе отмечается отрицательное инотропное действие конвалламарина, при сильной дозе — положительное тоно-инотропное действие, а при очень сильной дозе — остановка сердца в систоле.

Рис. 61. — Опыт 71. Изолированное сердце лягушки. Раствор Рингера. 0,001 конвалламарина повышает тонус и вызывает экстрасистолы. При более сильной дозе желудочек останавливается в систоле. В течение этого времени желудочек не отвечает на механическое возбуждение, (прикосновение острия иглы или массаж сердца). При этой дозе отмечается отрицательное хронотропное действие.

Резюме

Отмечается положительное батмо- и тонотропное действие конвалламарина. Отрицательное хронотропное действие при сильных дозах.

Рис. 62. — Опыты 72. Изолированное сердце лягушки. Раствор Рингера. Очень слабые дозы конвалламарина (1 — 5 γ вызывают торможение). При средних дозах (50 — 75 γ) отмечается более слабое торможение. При 150 γ никакого влияния на сократимость, но замедление ритма и затем остановка сердца в диастоле. При 500 и 750 γ конвалламарина тонус повышается и ритм замедляется. Изредка желудочек останавливается в диастоле.

0,001 конвалламарина вызывает значительное повышение тонуса и замедление ритма. После трех доз 0,001 конвалламарина сердце останавливается в систоле.

Резюме

Отмечается отрицательное инотропное действие очень слабых доз конвалламарина.

Средние дозы: индифферентные в отношении сократимости, обладают отрицательным хронотропным действием.

Очень сильные дозы (близкие к тонксическим) вызывают положительное тонотропное и отрицательное хронотропное действие с периодической остановкой в диастоле.

Рис. 63. — Опыт 73. Изолированное сердце лягушки. Раствор Рингера. Доза 0,001 конвалламарина повышает тонус и вызывает атриовентрикулярную блокаду. Желудочек останавливается в систоле, а потом снова появляются сокращения, но менее частые. Эта синусовая брадикардия не исчезает после атропина, который замедляет ритм. Доза 0,002 конвалламарина снова вызывает атрио-вентрикулярную блокаду и повышение тонуса, ведущее к остановке желудочка в систоле. Предсердие ритмически сокращается.

Резюме

Конвалламарин в сильных дозах (токсических) обладает положительным тонотропным и отрицательным хроно-дромотропным действием. Атропин замедляет ритм, что доказывает, что отрицательное хронодромотропное действие обязано не благоприятствующему действию в отношении ацетилхолина, а специфическому действию этого лекарственного вещества.

Рис. 64. — Опыт 74. Изолированное сердце лягушки. Раствор Рингера. Слабые дозы конвалламарина замедляют ритм. Более сильные дозы повышают тонус и еще более замедляют ритм. Сердце изредка останавливается в диастоле. При очень сильных дозах сердце останавливается в систоле. Во время диастолической остановки желудочек отвечает на механическое раздражение.

Резюме

Отмечается отрицательное хронотропное действие слабых доз. При очень сильных дозах отмечается положительное тонотропное действие, а при средних дозах положительное тонотропное действие и остановка в систоле.

Рис. 65. — Опыт 75. Изолированное сердце лягушки. Раствор Рингера. 0,001 γ ацетилхолина вызывает торможение. Сердце подвергается действию 100 γ конвалламарина 15 раз подряд. Дозы кумулируются и происходит прогрес-

сивное усиление сократимости. По мере того как усиливается сократимость, действие ацетилхолина слабеет.

После 0,001 конвалламарина тонус и сократимость повышаются. После 0,004 конвалламарина сердце останавливается в систоле.

Резюме

Конвалламарин кумулируется. Он бладает положительным тоно-инотропным действием. После конвалламарина не наблюдается появление тормозящего действия ацетилхолина.

Рис. 66. — Опыт 78. Изолированное средце лягушки. Раствор Рингера. 1 γ адреналина вызывает лекое усиление сократимости. 200 γ конвалламарина вызывают легкое усиление сократимости. После конвалламарина 1 γ адреналина вызывает сократимость, на много более сильную чем до него. 500 γ конвалламарина повышают тонус и усиливают сократимость. После этой дозы конвалламарина 1 γ адреналина не производит почти никакого эффекта. Новая доза 0,001 конвалламарина повышает тонус и замедляет ритм. После этой дозы конвалламарина 1 γ адреналина останавливает сердце в диастоле. Желудочек продолжает отвечать на механическое возбуждение.

Резюме

В слабой дозе конвалламарин более благоприятствует действию адреналина, а в сильной дозе действию ацетилхолина. После сильных доз адреналин перестает действовать или даже останавливает сердце в диастоле.

Рис. 67. — Опыт 79. Изолированное сердце лягушки. Раствор Рингера. Доза 0,004 конвалламарина повышает тонус и вызывает экстрасистолы. Сердце не отвечает даже на чрезычайно сильную дозу 20 адреналина. Новая доза конвалламарина (0,002) останавливает сердце в систоле. Позднее желудочек снова начинает сокращаться, но эти сокращения более слабые и менее частые.

Резюме

Отмечается положительное батмо-тонотропное и отрицательное хронотропное действие сильных доз конвалламарина, близких к токсической дове. В сильной дозе конвалламарин делает сердце нечувствительным к адреналину.

Рис. 68. — Опыт 80. Изолированное сердце лягушки. Раствор Рингера. Отмечается положительное тонотропное действие: сильных доз конвалламарина. При этих дозах конвалламарин имеет также и положительное батмотропное действие, что доказывается тем, что после конвалламарина адреналин вызывает экстрасистолы.

Рис.69. — Опыт 83. Изолированное сердце лягушки. Раствор Рингера. Конвалламарин в прогрессивных дозах усиливает сократимость, и поэтому тормозящее действие К слабее выражено. Отмечается, что конвалламарин в сильной дозе благоприятствует тормозящему действию К. Несмотря на то, что конвалламарин усиливает сократимость и повышает тонус, доза 500 γ К, вызывавшая до конвалламарина очень слабое торможение, останавливает сердце в диастоле после 0.001 конвалламарина. Две новые дозы 0,001 конвалламарина останавливают желудочек в систоле; предсердие продолжает сокращаться. Желудочек в скором времени возращается к норме.

Резюме

Конвалламарин кумулируется. Отмечается благоприятствующее действие сильных доз в отношении тормозящего действия К.

Рис. 70. — Опыт 85. Изолированное сердце лягушки. Раствор Рингера. Дозы 100, 250 и 500 γ Са слегка усиливают сократимость, но тонус не меняется. После 200 γ конваллямарина, доза 500 γ Са повышает тонус. После новой дозы 200 γ конваллямарина, Са еще более повышает тонус. После 0,001 конваллямарина, 500 γ Са повышают тонус еще больше.

0,002 конваллямарина останавливают желудочек в систоле. Предсердие ритмически сокращается. Снова начинаются сокращения желудочка и ритм замедляется.

Резюме

Благоприятствующее действие конваллямарина в отношении иона Са.

Рис. 71. — Опыт 86. Изолированное средце лягушки. Раствор Рингера. 0,0015 К останавливает сердце в диастоле. После 250 и 500 γ конваллямарина остановка в диастоле, вызыванная той же дозой К, более длительна. После 0,001 конваллямарина отмечается значительное повышение тонуса, а после 0,0015 конваллямарина остановка желудочка в систоле. Сердце начинает сокращаться и появляется двухфазный ритм. После этой дозы конваллямарина, 0,0015 К останавливают сердце в систоле, но явление это не вполне выраженное и быстро исчезает.

Резюме

Отмечается инверсия действия К, вызванная конваллямарином, явление мало выраженное и кратковременное.

Рис. 72. — Опыт 87. Изолированное сердце лягушки. Раствор Рингера. 0,001 К вызывает торможение. 500 γ Са вызывают возбуждение. 500 γ конваллямарина не производят почти никакого эффекта. 0.001 К после конваллямарина вызывает более сильное торможение. После новой дозы 500 γ конваллямарина отмечается легкое повышение тонуса и усиление сократимости.

Доза 0,0015 конваллямарина значительно повышает тонус и на мгновение сердце останавливается в диастоле. После этой дозы конваллямарина К вызывает экстрасистолы.

Доза 0,002 конваллямарина останавливает сердце в систоле (обратимое явление). Вслед за этим биение сердца замедляется и сердце изредка останавливается в диастоле. После этой новой дозы конваллямарина 0,001 К вызывают сначала повышение тонуса (тенденция вызвать систолу), а затем долго длящуюся остановку в диастоле. 500 γ Са производит почти такой же эффект: сначала повышение тонуса (тенденция вызвать систолу), за которым следует замедление ритма.

Через несколько минут 0,001 К вызывает лишь несколько гетеротопных сокращений, за которыми следуют диастолические остановки; благоприятствующее действие конваллямарина в отношении Са быстро прекратилось.

Еще через несколько минут благоприятствующее действие в отношении иона К также прекращается: 500 γ Са больше не вызывают торможения (а даже легкое повышение тонуса), причем 0,001 К вызывает кратковременную остановку в диастоле.

Новая доза 0,002 конваллямарина повышает тонус. Эта новая доза снова благоприятствует действию иона К и Са вызывает остановку в диастоле.

По истечении 25 минут благоприятствующий эффект в отношении иона К заметно падает, но Са еще вызывает легкое торможение. К вызывает торможение.

Лишь после следующих 20 минут 500 γ Са вызывают повышение тонуса (нормальное действие), а 0,001 К — торможение.

Резюме

Отмечается благоприятствующее действие конваллямарина, особенно в отношении иона К, вследствие чего Са инверсирует свое действие: из возбуждающего он становится тормозящим.

Рис. 73. — Опыт 89. Изолированное сердце лягушки. Раствор Рингера.
0,5 γ ацетилхолина вызывают торможение. После 100 γ кристаллического фиолегового та же самая доза ацетилхолина вызывает менее сильное торможение.

После новой дозы 100 γ кристаллического фиолетового, торможение, вызванное ацетилхолином, менее слабо, а после третьей дозы 100 γ кристаллического фиолетового оно еще менее слабо.

Тормозящее действие кристаллического фиолетового кратковременно. И действительно, если добавить в канюлю Штрауба три раза по 5 γ ацетилхолина, тормозящее действие этого вещества становится все более и более сильным, по мере того как отдаляется момент добавления кристаллического фиолетового.

Рис. 74. — Опыт 91. Изолированное сердце лягушки. Раствор Рингера.

a) 1 γ адреналина вызывает увеличение амплитуды.

в) 2×100 γ метилового фиолетового вызывают легкое и временное повышение тонуса.

c) 1 γ адреналина вызывает тот же эффект, что и до метилового фиолетового.

d) 300 γ метилового филетового вызывают то же явление.

e, *f)* 1 γ адреналина вызывает более длительный эффект.

Резюме

После метилового фиолетового адреналин вызывает более длительное увеличение амплитуды; явление объясняется тормозящим действием метилового фиолетового в отношении ацетилхолина.

Рис.75. — Опыт 94. Изолированное сердце лягушки. Раствор Рингера.
0,001 Са повышает тонус. После 100 γ кристаллического фиолетового та же самая доза Са повышает тонус в течение более долгого периода. 0,001 кристаллического фиолетового значительно повышает тонус и еще более благоприятствует действию Са.

Резюме

Этот опыт доказывает, что кристаллический фиолетовый благоприятствует действие иона Са. Это является усилением реактивности сердечной мышцы в отношении иона Са, а не тормозящим действием в отношении иона К.

Рис. 76. — Опыт 95. Изолированное сердце лягушки. Раствор Рингера.
0,001 К вызывает торможение. 3×100 γ метилового фиолетового благоприятствуют тормозящему действию К. 200 γ благоприятествуют еще более тормозящему действию К.

Резюме

Этот опыт доказывает, что в известной дозе метиловый фиолетовый благоприятствует действию иона К.

Рис. 77. — Опыт 96. Изолированное сердце лягушки. Раствор Рингера.
500 γ К вызывают торможение. Торможение, вызываное подобной дозой К, на много сильнее после метилового фиолетового.

Рис. 78. — Опыт 98. Изолированное сердце лягушки. Раствор Рингера.
0,0015 К вызывают очень сильное торможение. После метилового фиолетового торможение, вызванное той же дозой К, на много слабее. Действие метилового фиолетового очень кратковременно. Ион К начинает действовать нормально через 13 минут после того, как сердце было подвергнуто действию метилового фиолетового. Новая доза метилового фиолетового препятствует действию К.

Рис. 79. — Опыт 99. Подвздошная кишка кролика. Ванна Тироде 38°.
10 γ ацетилхолина возбуждают. Метиловый фиолетовый тормозит, препятствуя действию ацетилхолина и иона К.

Рис. 80. — Опыт 100. Подвздошная кишка кролика. Ванна Тироде 38°. Метиловый фиолетовый препятствует действию ацетилхолина.

Рис. 81. — Опыт 103. Изолированное сердце лягушки. Раствор Рингера. Действие $BaCl_2$ в дозе 1, 2 и 3 мг.

Прогрессивное повышение тонуса по мере того как усиливается доза.

Рис. 82. — Опыт 104. Изолированное сердце лягушки. Раствор Рингера. 750 γ Ва вызывают повышение тонуса и появление редких сокращений желудочка, которые длятся дольше. Для каждого сокращения желудочка насчитываются два сокращения предсердия; второе сокращение предсердия совпадает с полной систолой желудочка и не вызывает сокращения желудочка (полуритм).

Ритм предсердия регулярен.

Резюме

Ва вызывает ритм: A 2: V 1, обязанный продлению сокращения желудочка, ведущему к тому, что второе сокращение предсердия застает желудочек в рефрактерной фазе. 0,5 γ ацетилхолина приводят к исчезновению полуритма.

Рис. 83. — Опыт 105. Изолированное сердце лягушки. Раствор Рингера. Ва (0,001) вызывает повышение тонуса и продление систолы желудочка с ритмом A 2: V 1 (полуритм). См. объяснение предыдущего рисунка. Повышение давления перфузируемой жидкости (±) приводит ритм к норме (A 1 : V 1).

Рис. 84. — Опыт 106. Изолированное сердце лягушки. Раствор Рингера.

Кривая 1. 0,001 Ва удлиняет систолу желудочка и вызывает полуритм (A 2 : V 1), который исчезает после ацетилхолина.

Кривая 2. Ва удлиняет систолу желудочка и вызывает полуритм (A 2 : V 1; Са увеличивает амплитуду сокращений желудочка, которые устанавливаются на известном уровне, но не вызывает исчезновение ритма A 2 : V 1.

Кривая 3. Ва удлиняет систолу желудочка и вызывает ритм A 2 : V 1; адреналин не обусловливает его исчезновение.

Кривая 4. Ритм A 2 : V 1, вызыванный Ва и исчезающий после К. Вначале отмечается торможение сокращений. Впоследствии сокращения сердца снова приобретают нормальный ритм (A 1 : V 1).

Рис. 85. — Опыт 107. Изолированное сердце лягушки. Раствор Рингера. Ва благоприятствует действию иона Са. После Ва ион К производит более слабый тормозящий эффект вследствие благоприятствующего действия Ва в отношении Са (усиление симпатикомиметической реактивности в отношении Са) вселедствие чего симпатикомиметическое действие иона Са, вмешательство которого обязано иону К, более сильно выражено, чем до Ва, из чего следует, что снижение парасимпатикомиметического действия иона К более слабо.

Более сильная доза почти останавливает желудочек в систоле. Позднее снова начинаются сокращения.

Ва раздражает гетеротопные центры и вызывает двухфазный ритм.

Рис. 86. — Опыт 114. Изолированное сердце лягушки. Раствор Рингера. Вератрин удлиняет систолу желудочка и вызывает полуритм (A 2: V 1). Ацетилхолин вызывает исчезновение этого явления: ритм возвращается к норме (A 1: V 1).

После новой дозы вератрина — почти полная остановка желудочка в систоле и полуритм (A 2: V 1).

Адреналин не вызывает исчезновения полуритма (A 2: V 1). Ацетилхолин вызывает его исчезновение, и ритм A 1: V 1 востанавливается.

Рис. 87. — Опыт 115. Изолированное сердце лягушки. Раствор Рингера.

Вератрин удлиняет систолу желудочка и вызывает полуритм A 2: V 1 путем продления рефрактерной фазы. Ацетилхолин вызывает исчезновение этого явле-

ния. Позднее отмечается появление чередующегося ритма, доказывающего, что на некоторых вентрикулярных пучках не исчезла длительная рефректарная фаза (эффект вератрина).

Рис. 88. — Опыт 117. Изолированное сердце лягушки. Раствор Рингера. Цилиндр вращается с большей скоростью.

а) До вератрина отмечается нормальный ритм (A 1: V 1).

в) После 0,002 вератрина отмечается полуритм (A 2: V 1).

с) После ацетилхолина (100 γ) ритм возвращается к норме A 1: V 1.

Резюме

Вератрин повышает тонус и усиливает сокращения желудочка. Вследствие этого каждое второе сокращение предсердия, совпадающее с полным сокращением желудочка, уже не получает от последнего никакого ответа. Следует полуритм (A 2: V 1).

Рис. 89. — Опыт 118. Изолированное сердце лягушки. Раствор Рингера. Цилиндр вращается с большей скоростью.

После трех доз 500 γ вератрина систола желудочка продлевается, но полуритм не появляется.

После 0,002 вератрина: полуритм (A 2: V 1), исчезающий после ацетилхолина.

Резюме

Вератрин прогрессивно удлиняет систолу желудочка. Если эта последняя достаточно продлена, второе сокращение предсердия совпадает с полным сокращением желудочка и он уже не отвечает. Следует полуритм.

Рис. 90. — Опыт 119. Изолированное сердце лягушки. Раствор Рингера.

Вератрин удлиняет систолу желудочка и вызывает полуритм (A 2: V 1).

Ca еще более удлиняет систолу желудочка. Полуритм продолжается (A2: V 1)·

После K сокращение тотчас же тормозится и систола желудочка слабеет: восстанавливается нормальный ритм (A 1: V 1).

Рис. 91. — Опыт 120. Изолированное сердце лягушки. Раствор Рингера.

Отмечается благоприятствующее действие вератрина на тормозящее действие иона K (слева 500 γ K до вератрина; справа, — 500 γ K после вератрина).

Рис. 92. и 93. — Опыт 122. Изолированное сердце лягушки. Раствор Рингера.

Вератрин вызывает следующие явления:

1. Усиление сократимости.
2. Атрио-вентрикулярную блокаду.
3. Продление систолы желудочка и появление экстрасистол.
4. Продление систолы желудочка и атрио-вентрикулярную блокаду: отмечаются три предсердия сокращения на одно сокращение желудочка; второе сокращение предсердия совпадает с полным сокращением желудочка, а третье сокращение предсердия совпадает с полной диастолой, но не вызывает сокращения желудочка из-за прерванной атрио-вентрикулярной проводимости.

Ритм A 3: V 1 (рисунок 92).

5 Продление сокращения предсердия и чередующийся ритм (рисунок 93).

Резюме

1. Положительное ино-тонотропное дйствие вератрина.
2. Отрицательное дромотропное действие
3. Положительное батмотропное действие на гетеротопные центры.

4. Рефрактерная фаза: продление. Отмечается ритм А 2:V 1, вследствие продления рефрактерной фазы, или ритм А 3:V 1 вследствие продления рефрактерной фазы, сопровождаемый блокадой А 2:V 1.

Рис. 94. — Опыт 125. Изолированное сердце лягушки. Раствор Рингера.

Положительное инотропное действие 10 γ адреналина и отрицательное инотропное действие ацетилхолина (*A* и *B*).

После 5 γ вератрина (*C*) та же доза адреналина производит более длительное возбуждение (*D*), тогда как действие ацетилхолина более кратковременно (*E*).

Положительное инотропное действие 50 γ вератрина (*F*). После этой дозы положительное инотропное действие адреналина слабее (*G*). Действие ацетилхолина не меняется (*H*).

Положительное тоно-инотропное действие вератрина (*I*). После этой дозы вератрина положительное инотропное действие адреналина еще слабее (*L*), а действие ацетилхолина более кратковременно (*M*).

После новой дозы вератрина (*N*) адреналин не производит уже более никакого действия (*O*).

Резюме

Достаточные дозы вератрина слегка тормозят действие ацетилхолина полностью тормозят действие адреналина. Но для того чтобы осуществить тормозящее влияние на действие адреналина, необходимо применять достаточно сильные дозы. Наоборот, слабые дозы вератрина благоприятствуют действию адреналина, как это было показано предыдущими опытами.

Рис. 95. — Опыт 127. Изолированное сердце лягушки. Раствор Рингера.

Сильная доза вератрина (0,001) удлиняет систолу желудочка и затем останавливает желудочек в систоле; предсердие продолжает биться и его сокращения отмечаются на вентрикулярной кривой (*a*, *a*, *a*).

Рис. 96. — Опыт 128. Изолированное сердце лягушки. Раствор Рингера.

Сильная доза вератрина (0,002) прогрессивно удлиняет систолу желудочка. Сокращения предсердия продолжаются.

Рис. 97. — Опыт 130. Изолированное сердце лягушки. Раствор Рингера.

Вератрин постепенно вызывает экстрасистолы, явление перистальтики и полуритма (А 2:V 1). Ацетилхолин вызывает исчезновение полуритма.

Рис. 98. — Опыт 131. Изолированное сердце лягушки. Раствор Рингера.

Полуритм, вызванный вератрином (А 2:V 1). Адреналин не вызывает исчезновение полуритма.

Рис. 99. — Опыт 133. Изолированное сердце лягушки. Раствор Рингера.

Вератрин благоприятствует действию иона Са.

Слева — 0,005 Са до вератрина; справа — та же доза Са после вератрина.

Рис. 100. — Опыт 134. Изолированное сердце лягушки. Раствор Рингера.

Вератрин благоприятствует действию ацетилхолина.

Рис. 101. — Опыт 135. Абдоминальная мышца лягушки. Раствор Рингера.

0,001 К не вызывает сокращений.

1. Доза 0,01 К вызывает однократное сокращение. После вератрина сокращение, вызванное той же дозой К, гораздо сильнее выражено.

2. После новой дозы вератрина сокращение, вызванное той же дозой К, еще сильнее выражено и более длительно.

3. После этой дозы вератрина дозы 0,001 К и 10 γ К вызывают еще одно сокращение, тогда как до вератрина мышца не отвечала на 0,001 К.

4. Доза 0,002 Са вызывает после вератрина сокращение, за которым следует торможение, а доза 0,01 $CaCl_2$ вызывает торможение, за которым следуют сокращения. 10 γ адреналина вызывают торможение.

На мышце, которая не подвергалась действию вератрина, ион Са не производит никакого действия. На этой мышце Са тормозит лишь в том случае, когда он действует во время полного сокращения, вызванного К. Адреналин не производит никакого эффекта на мышцу, которая не подвергалась действию вератрина.

На мышце, подвергнутой действию вератрина, Са в слабой дозе вызывает возбуждение, а в сильной — торможение. Доза 0,002 вызывает вначале сокращение, а затем торможение. Сокращение обязано амфомиметическому действию с парасимпатикомиметическим преобладанием Са в слабых дозах, а фаза торможения амфомиметическому действию с парасимпатикомиметическим преобладанием общей дозы. Доза 0,01 Са вызывает торможение, обязанное амфомиметическому действию с симпатикомиметическим преобладанием Са. Во время промывания органа, которое уносит большую часть ионов Са, наблюдается действие слабых доз Са, являющихся амфомиметическими с парасимпатикомиметическим преобладанием, причем тонус мышцы повышается. Адреналин, добавленный позже, выводит мышцу из сокращения.

Вератрин обладает свойством активировать ион Са и адреналин, вещества неактивные на мышце лягушки, не подвергнутой действию вератрина. После вератрина мышца уподобляется вегетативной мышце.

Резюме

1. Отмечается благоприятствующее действие вератрина на действие иона К.

2. После вератрина, Са и адреналин, не производящие никакого действия на мышцу, не подвергнутую действию вератрина, действуют на нее как на вегетативную мышцу.

Рис. 102. — Опыт 136. Изолированное сердце лягушки. Раствор Рингера. Вератрин вызывает полуритм (А 2:V 1). Хинин ведет к его исчезновению и ослабляет сократимость.

Рис. 103. — Опыт 137. Изолированное сердце лягушки. Раствор Рингера. Вератрин вызывает полуритм (А 2:V 1). Хинин не ведет к исчезновению полуритма, но останавливает сердце в диастоле.

D. DANIELOPOLU
MEMBRE DE L'ACADÉMIE DE LA RÉPUBLIQUE POPULAIRE ROUMAINE

PROBLÈMES DE „PHARMACODYNAMIE NON SPÉCIFIQUE"

IIe Volume

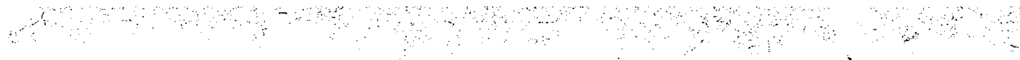
LES MÉDICAMENTS CONSIDÉRÉS AVOIR UNE ACTION DIGITALIQUE

d'après les recherches faites en collaboration avec

S. SIMIONESCU, M. PAȚAC, Ș. FOTINO, M. CORNEANU, I. BRUCKNER et S. ROSENZWEIG

RÉSUMÉ

80 — c. 686.



RÉSUMÉ

A. SUBSTANCES CONSIDÉRÉES PAR DIFFÉRENTS AUTEURS COMME MÉDICAMENTS DIGITALIQUES

Les Aûteurs de cet ouvrage énumèrent les définitions que différents auteurs ont proposées pour les médicaments digitaliques (MD), définitions de W. Straub, Edgar Zunz, Charles Sannié et Marcel Frèrejacques.

W. Straub définit les médicaments digitaliques: « *des substances organiques non azotées, de constitution inconnue, qui tuent les animaux vertébrés par intoxication du coeur* ». Towald Sollmann, dans son traité de pharmacodynamie, commence le chapitre des médicaments digitaliques par ces mots: « *La digitale, la strophantine, la scille, l'apocynum, le baryum et un certain nombre d'autres médicaments augmentent le tonus, l'excitabilité, la contractilité et la phase réfractaire du muscle cardiaque, stimulent le centre du vague et diminuent la conductibilité dans le fascicule de His* ».

Edgar Zunz appelle, dans son traité de pharmacodynamie, *tonicardiaques* ou *cardiotoniques*, « *les médicaments qui augmentent le tonus du myocarde et ramènent à la normale l'activité des fibres myocardiques malades* ».

Dans le travail de Charles Sannié et Marcel Frèrejacques sur les *glucosides cardiotoniques*, les auteurs définissent ces médicaments: « *des hétérosides (glucosides) naturels qui ont sur le coeur une action spécifique: l'augmentation des contractions du muscle cardiaque et la régularisation du coeur* ».

Dans d'autres traités de pharmacodynamie, les auteurs évitent de donner une définition.

Aucune de ces définitions ne peut être admise. Les médicaments à action digitalique ont été groupés d'après des recherches faites suivant les méthodes employées dans la pharmacodynamie courante, qui ne permettent d'établir que des faits, sans nullement expliquer le mécanisme de production des phénomènes. Les Auteurs de cet ouvrage ont démontré pour la première fois l'action non spécifique et l'action spécifique des médicaments, entre autres, des médicaments digitaliques. Ils ont prouvé que les effets thérapeutiques des médicaments digitaliques sont dus à leur action non spécifique, c'est-à-dire à l'influence que ces médicaments exercent sur l'action des facteurs naturels: médiateurs chimiques, ions, ferments, hormones, vitamines, etc.

Les recherches de la pharmacodynamie courante ont donné des résultats contradictoires d'un auteur à l'autre et qui les ont conduit à placer dans le groupe des médicaments digitaliques des médicaments qui n'ont rien de commun avec ce que les Auteurs de cet ouvrage appellent « médicaments digitaliques ».

Beaucoup d'auteurs ont eu le tort de classer parmi les médicaments digitaliques, toute substance qui peut arrêter le cœur de grenouille en systole, argument qui, ainsi qu'on le démontre dans ce livre, est absolument erroné. En réalité, il serait impossible de savoir quels sont les médicaments qui peuvent entrer dans le groupe digitalique sans connaître le mécanisme d'action des médicaments. Or, ce mécanisme ne peut être connu qu'en étudiant l'influence des médicaments sur l'action des facteurs végétatifs naturels, c'est-à-dire leur action non spécifique, ce qui n'a pas été fait par la pharmacodynamie courante et qui n'a commencé qu'avec les recherches de « Pharmacodynamie non spécifique ».

Dans le premier paragraphe, les Auteurs résument la définition donnée par D. Danielopolu dans les publications antérieures, définition basée sur les recherches de 1943 et des années suivantes. Les recherches faites ensuite, et qui sont exposées dans ce livre, n'ont fait que confirmer cette définition. Ils énumèrent les substances que les autres auteurs considèrent comme ayant une action digitalique.

W. Straub considère comme médicaments à action digitalique, les substances contenues dans les: *Digitalis, Antiaris, Strophantus, Apocynum,Adonis Convallaria, Coronilla, Helleborus, Nerium, Periploca, Scilla, Thevetia, Cactus, Adenium, Acocanthera, Rabelaisia* et certaines substances à action similaire, d'origine animale, telles celles contenues dans la peau des batraciens. W. Straub considère, en outre, comme substances à action digitalique ou partiellement digitalique, l'acide glycoxylique, le violet de méthyle, l'érythrophléine, la spartéine, les sels de Ba et les sels de Ca.

A. R. Cushing, dans son traité de pharmacodynamie, considère comme médicaments digitaliques les: *Digitalis, Strophantus, Scilla, Helleborus, Convallaria, Adonis, Antiaris, Nerium, Acocanthera, Erythrophlaeum, Thevetia, Cheiranthus, Coronilla.*

Towald Sollmann dit, dans son traité de pharmacodynamie: « Un nombre considérable de médicaments qui contiennent des glucosides à action digitalique sont employés dans la pratique, tels les: *Digitalis, Strophantus, Scilla, Apocynum*». Une moindre importance, du point de vue pratique, est accordée par cet auteur aux substances contenues dans les plantes suivantes: *Helleborus, Adonis, Convallaria, Thevetia, Oleander, Cheiranthus, Uzaria, Antiaris toxicaria.* Plusieurs poisons, avec lesquels les Africains empoisonnent leurs flèches, contiennent des glucosides «digitaloïdes»: *Strophantus, Ouabaïne, Antiaris, Acocanthera,* etc.

« Les principes toxiques contenus dans la peau et le sang des batraciens — bufotoxine, bufagine, bufotaléine—sont, comme action, proches des glucosides digitaliques. L'érythrophléine peut également être considérée dans ce groupe. D'autres substances, comme la vératrine, la caféine, la curine, l'épinéphrine, rappellent l'action digitalique, mais ne sont pas typiques. Les sels de Ba et de Ca, les hydrates alcalins et les solutions salines ont une action cardiaque, qui ressemble à celle de la digitale, mais la ressemblance est superficielle seulement ».

E. Zunz place dans le groupe digitalique les substances suivantes: hétérosides de la digitale, strophantosides, *Scilla, Acocanthera, Apocynum, Nerium, Adonis, Helleborus, Convallaria, Evonymus, Periploca, Coronilla, Erythrophlaeum.*

Charles Sannié et Marcel Frèrejacques n'étudient que les glucosides digitaliques provenant des plantes suivantes: *Strophantus, Digitalis, Apocynum, Periploca, Nerium, Thevetia, Gomphocarpus, Cerbera, Convallaria, Helleborus, Antiaris, Adenium, Calotropis, Scilla, Tanghinia.*

Examinant les définitions données sur les médicaments du « groupe digitalique » et le grand nombre de substances que l'on place dans ce groupe, les Auteurs de ce livre remarquent la confusion qui règne à ce sujet.

Les recherches faites jusqu'à présent par D. Danielopolu et ses collaborateurs sur une série de ces substances les ont conduits à ne considérer comme médicaments digitaliques que les glucosides de la *digitale*, du *strophantus* et de *l'ellébore*. Les *Convallaria, Adonis, Periploca,* le violet de méthyle, le Kristall-violet, la vératrine, les sels de Ba ne peuvent pas être considérés comme médicaments à action digitalique. D. Danielopolu ne doute pas qu'en dehors de la digitale, du strophantus et de l'helleborus, d'autres substances non encore examinées par lui peuvent être groupées dans les médicaments digitaliques, mais des substances qu'ils ont pu étudier jusqu'à présent, seules la digitale, le strophantus et l'ellébore correspondent à la définition donnée par cet auteur.

Les définitions données jusqu'à présent n'ont pas de base scientifique. Il serait très difficile de délimiter le groupe digitalique d'après les définitions données par les différents auteurs, d'après leur action toxique sur le cœur, ou d'après l'augmentation du tonus cardiaque, d'après le fait qu'une substance ramène à la normale l'activité des fibres myocardiques malades (ce qui ne se produit jamais), ou d'après le fait qu'une substance augmente la force contractile du cœur et régularise l'organe. On ne peut admettre non plus aucun rapprochement entre la vératrine, la caféine, l'épinéphrine, les sels de Ba et de Ca et les médicaments digitaliques.

Il est très curieux de voir que ce qui intéresse surtout ces auteurs, dans leurs descriptions du point de vue thérapeutique, est l'action sur l'appareil circulatoire, comme si ces médicaments avaient une action élective sur cet appareil. Les recherches de «Pharmacodynamie non spécifique» de D. Danielopolu ont établi que les médicaments digitaliques ne sont pas des *médicaments cardiaques*, mais des *médicaments généraux*, qui agissent sur les cellules effectrices de tous les organes terminaux, sur les glandes endocrines et sur les centres nerveux.

Elles prouvent encore que les trois actions (sur le système nerveux, sur le système endocrinien et sur le système effecteur des organes terminaux) sont interdépendantes et qu'il faut tenir compte de cette interdépendance dans le traitement digitalique.

B. DÉFINITION DES MÉDICAMENTS DIGITALIQUES (Danielopolu)

Les médicaments digitaliques ont, d'après D. Daniélopolu, deux actions: une *action non spécifique*, qui s'exerce en influençant l'action des facteurs végétatifs naturels (Ach, Sy, ions, cholinestérase, facteurs adrénoxydants, hormones, vitamines) et une *action propre* ou *spécifique*.

Voici la définition des médicaments digitaliques à laquelle D. Danielopolu a été conduit par ses recherches.

Les médicaments digitaliques sont des substances qui forment avec le protoplasme de toutes les cellules de l'organisme, un complexe durable (complexe digitalo-protoplasmatique) qui, par leur «action non spécifique», augmentent toutes les formes de réactivité de toutes les cellules de l'organisme (cellules effectrices des organes terminaux, glandes endocrines, cellules nerveuses). A dose thérapeutique, ils augmentent, sur l'organe terminal, les réactivités positives plus que les réactivités négatives, à l'exception du tissu embryonnaire du coeur, où ce sont les réactivités négatives qui sont le plus augmentées. De cette manière, les médicaments digitaliques favorisent (avec prédominance dans un sens ou dans l'autre) l'action des facteurs naturels qui entretiennent le fonctionnement de ces cellules. A petite dose (sous-thérapeutique), les médicaments digitaliques augmentent les réactivités négatives plus que les réactivités positives, à l'exception du tissu embryonnaire du coeur, où ils augmentent surtout les réactivités positives. Hormis

leur action sur les réactivités du myocarde, les médicaments digitaliques favorisent encore l'action de l'Ach et de la Sy, en inactivant la cholinestérase (action anti-acétylcholinolytique) et les facteurs adrénoxydants (action anti-adrénoxydante). Sur les cellules endocrines et nerveuses qui n'ont qu'une réactivité positive, les médicaments digitaliques augmentent celle réactivité et rendent les cellules plus sensibles à l'action de l'Ach et de l'ion K. Il s'y ajoute l'action anti-acétylcholinolytique qui favorise l'action de l'Ach. A très grande dose, apparaît, très évidente, l'action spécifique caractérisée par des phénomènes irréversibles (arrêt en systole du coeur de grenouille, tachy-arythmie finale chez les mammifères, contracture irréversible sur l'intestin ou l'utérus, etc.); dans cet état, l'organe ne répond plus aux médiateurs chimiques, ni aux ions, ou aux excitations nerveuses et locales.

Les Auteurs ajoutent à cette définition les détails suivants:

a) Les médicaments digitaliques forment un complexe durable avec le protoplasma de toutes les cellules qui leur permet une action de longue durée, phénomène d'une très grande importance dans le traitement de l'insuffisance cardiaque.

b) Par l'action non spécifique des médicaments digitaliques, les doses thérapeutiques augmentent les R+ plus que les R— sur toutes les cellules de l'organisme, à l'exception du tissu embryonnaire du cœur, où ils augmentent les R— plus que les R+. Il s'ensuit que:

— sur le myocarde adulte (organe Sy+Ach—) dont dépendent l'excitabilité, la contractilité et la tonicité, les médicaments digitaliques augmentent les R+ plus que les R—, favorisent les facteurs excitateurs (Sy et Ca) plus que les facteurs inhibiteurs (Ach et K) et produisent un effet *bathmotono-inotrope positif.*

— sur le myocarde embryonnaire (organe Sy+ Ach—), dont dépendent l'automaticité et la conductibilité, les médicaments digitaliques augmentent les R— plus que les R+, favorisant les facteurs inhibiteurs (Ach et K) plus que les facteurs excitateurs (Sy et Ca), et produisent un effet *chronodromotrope négatif.*

— à grande dose, les médicaments digitaliques augmentent la phase réfractaire et peuvent provoquer le demi-rythme. Mais l'apparition de ce phénomène est assez rare avec les MD. Il apparaît constamment avec la vératrine qui, elle aussi, augmente la phase réfractaire. Après la vératrine, les MD provoquent facilement le demi-rythme.

— sur les vaisseaux de la circulation générale (organes Sy+ Ach—), augmentant les R+ plus que les R—, les médicaments digitaliques favorisent l'action de la Sy plus que celle de l'Ach. Sur les coronaires (organes Ach+ Sy—), ils augmentent plus les R+ que les R— et favorisent l'action de l'Ach plus que celle de la Sy. Sur les organes Ach+Sy—, autres que les coronaires (bronches, tube digestif, utérus, voies urinaires) ils augmentent les R+ plus que les R— et favorisent l'action des facteurs excitateurs (Ach et K) plus que celle des facteurs inhibiteurs (Sy et Ca). Sur les cellules nerveuses et les cellules endocrines, qui n'ont qu'une seule forme de réactivité (R+), ils augmentent la R+ et favorisent l'action des facteurs stimulants qui sont spécialement l'Ach et l'ion K.

Les Auteurs de cet ouvrage sont en train d'étudier l'action des MD sur la membrane nictitante, organe terminal ne possédant qu'une seule réactivité (R—), sur le muscle érecteur du pénis, sur la musculature de la rate et sur d'autres organes terminaux, tels le tissu hématopoïétique, le tissu réticulo-endothélial.

c) Par leur action non spécifique, les médicaments digitaliques,à *petite dose* (doses sous-thérapeutiques), ont une action inverse de celle des doses thérapeutiques, d'où il résulte, sur le cœur, une action chronodromotrope positive et bathmotono-inotrope négative et, sur les vaisseaux de la circulation générale, une vaso-dilatation.

d) A forte dose, par leur *action spécifique*, les médicaments digitaliques provoquent des altérations irréversibles de la cellule qui lui enlèvent toute capacité de réaction aux médiateurs chimiques, aux ions, à l'excitation nerveuse ou locale.

e) Les médicaments digitaliques stimulent l'adrénalino-sécrétion et les fonctions des cellules nerveuses.

Les deux grands « secrets » de l'action thérapeutique de la digitale sont:

a. *L'action inverse sur la fibre adulte, dont dépendent l'excitabilité, la tonicité et la contractilité, et sur la fibre embryonnaire du coeur, dont dépendent l'automaticité et la conductibilité,* ce qui permet une action chronodromotrope négative (qui prolonge la diastole et améliore l'insuffisance diastolique du myocarde) et bathmotono-inotrope positive (qui augmente la force contractile du cœur). Or, ce qu'on poursuit dans la thérapeutique, c'est d'obtenir un rapport harmonieux entre le prolongement de la diastole et le renforcement de la systole. Seuls les médicaments digitaliques possèdent cette propriété.

b. La formation du « complexe digitalo-protoplasmatique » qui permet l'action durable des MD, très nécessaire pour obtenir les effets voulus. Seuls les MD remplissent ces conditions.

Le phénomène d'accumulation est basé sur la production de ce complexe qui est plus durable avec la digitale qu'avec l'ellébore, plus durable avec ce dernier médicament qu'avec la strophantine.

Cette définition est donnée, pour le moment, aux seuls médicaments étudiés jusqu'à présent par D. Danielopolu et ses collaborateurs: digitale, strophantines et ellébore. Mais il est certain que d'autres médicaments, que les Auteurs n'ont pas encore étudiés, entrent dans le groupe digitalique.

Dans tous les cas, les *Convallaria, Adonis, Periploca,* violet de méthyle, Kristall-violet, les sels de Ba et la vératrine, qui sont considérés par d'autres auteurs comme médicaments digitaliques, ne méritent pas ce nom. Ils ne correspondent pas à la définition donnée par D. Danielopolu. Ils doivent être rayés de la thérapeutique cardiaque.

C. DÉTAILS SUR L'ACTION DES MÉDICAMENTS DIGITALIQUES

1° *Règle des petites et des grandes doses et règle du rapport interréactionnel dans la loi des prédominances, appliquée aux médicaments digitaliques*

La *loi des prédominances* fait partie des « trois lois fondamentales » qui régissent le mécanisme de régulation des fonctions de l'organisme: *loi de l'amphomécanisme, loi des prédominances* et *loi du mécanisme circulaire.* Suivant ces lois, les fonctions de l'organisme sont équilibrées par les forces antagonistes qui se stimulent réciproquement (loi de l'amphomécanisme), une des forces prédomine l'autre (loi des prédominances), phénomènes qui se produisent en permanence par un mécanisme circulaire (loi du mécanisme circulaire).

D. Danielopolu a établi, dans la loi des prédominances, deux règles: la *règle des petites et des grandes doses* et la *règle du rapport interréactionnel.*

Les Auteurs de cet ouvrage renvoient aux publications précédentes pour le détail de leurs recherches qui ont établi ces règles et ils ne discutent ici que du point de vue de l'action des médicaments digitaliques.

1) *Règle des petites et des grandes doses, appliquée à l'action des médicaments digitaliques*

Dans le paragraphe antérieur, les Auteurs ont montré que les petites doses de digitale (doses sous-thérapeutiques) ont une action non spécifique inverse de celle des doses thérapeutiques. Sur le myocarde adulte, les doses thérapeutiques exagèrent les R+ plus que

les R— et favorisent l'action des facteurs excitateurs (Sy et Ca) plus que celle des facteurs inhibiteurs (Ach et K); sur le myocarde embryonnaire, elles exagèrent les R— plus que les R+ et favorisent l'action des facteurs inhibiteurs (Ach et K) plus que celle des facteurs excitateurs (Sy et Ca). Comme l'automaticité et la conductibilité dépendent du système embryonnaire du cœur, alors que l'excitabilité, la tonicité et la contractilité dépendent de la fibre adulte, il en résulte que les *doses thérapeutiques* donnent (par leur action non spécifique) un *effet chronodromotrope négatif* et *bathmotono-inotrope positif.*

Les *petites doses (doses sous-thérapeutiques)* ont une action exactement inverse. Sur le myocarde adulte, elles exagèrent les R— plus que les R+ et favorisent l'action des facteurs inhibiteurs (Ach et K) plus que celle des facteurs excitateurs (Sy et Ca); sur le myocarde embryonnaire, elles exagèrent les R + plus que les R— et favorisent les facteurs excitateurs (Sy et Ca) plus que les facteurs inhibiteurs (Ach et K). Il s'ensuit que les doses sous-thérapeutiques sont *chronodromotropes positives* et *bathmotono-inotropes négatives.*

Sur les organes Ach+ Sy—, on doit trouver les mêmes phénomènes. Sur la cellule nerveuse et la cellule endocrine, qui ne possèdent qu'une seule réactivité (R+), il n'existe pas d'action inverse des petites et des grandes doses. Elle ne se produit que sur les organes terminaux soumis à l'action de deux facteurs antagonistes. Pour la cellule nerveuse et la cellule endocrine, les médicaments digitaliques sont seulement stimulants et d'autant plus qu'on emploie une plus forte dose.

2) *Règle du rapport interréactionnel* (RIR)

Les Auteurs ont décrit sous le nom de *rapport interréactionnel* le rapport entre les réactivités positives (R+) et les réactivités négatives (R—). Pour le myocarde, les R+ sont les réactivités sympathomimétiques vis-à-vis de la sympathine et de l'ion Ca (RS-mim-Sy et RS-mim-Ca) et les R— sont les réactivités parasympathomimétiques vis-à-vis de l'Ach et de l'ion K (RP-mim-Ach et RP-mim-K). Les médicaments digitaliques augmentent les deux ordres de réactivités et, naturellement, le degré d'intensité de ces R dépend du degré des R+ et des R— et, par conséquent, du rapport interréactionnel (RIR).

Or, D. Danielopolu a constaté que le cœur isolé de grenouille présente un rapport interréactionnel différent d'un animal à l'autre. Il a été dit plus haut que les petites doses d'un médicament digitalique ont une action non spécifique inverse de celle des doses thérapeutiques. Prenons une dose qui est voisine de la dose neutre qui sépare les petites doses, des doses thérapeutiques. Pour simplifier cet exposé, les Auteurs n'examinent ses effets que sur la contractilité. Une dose qui, sur un cœur présentant un rapport interréactionnel moyen, est inhibitrice, sera excitatrice si le rapport interréactionnel est élevé et produira une inhibition plus intense si le rapport interréactionnel est bas; une dose qui, sur un cœur avec un rapport interréactionnel moyen, est excitatrice, deviendra inhibitrice si le rapport interréactionnel est diminué et excitera davantage le cœur si le rapport interréactionnel est élevé. Voilà pourquoi, dans ces recherches, les Auteurs obtiennent, avec la même dose, sur un cœur, une inhibition et sur un autre, une excitation (variabilité du RIR d'un cœur à l'autre).

Le phénomène est encore plus évident dans les lésions pathologiques du myocarde, où les différentes réactivités sont très altérées. Il faut considérer le rôle des réactivités positives et des réactivités négatives pour chaque propriété fondamentale du myocarde: automaticité, conductibilité, excitabilité, contractilité et tonicité. La plupart du temps même, les différentes propriétés du myocarde ne sont altérées ni au même degré, ni dans le même sens. On peut trouver, par exemple, une diminution de la contractilité et de la tonicité avec une

augmentation de l'excitabilité. Dans ce cas, le RIR est diminué, pour la contractilité et la tonicité, et augmenté, pour l'excitabilité, et la même dose d'un médicament digitalique produit des effets différents sur le *degré* ou sur le *sens* de leur action.

Les Auteurs ont esquissé en quelques mots ces deux règles parce qu'elles sont d'une très grande importance dans l'explication des phénomènes tellement variables qu'on obtient dans les recherches expérimentales et en thérapeutique. Toutes ces notions ont été ignorées jusqu'à présent en pharmacodynamie et c'est pour cette raison que les résultats des autres auteurs sont tellement contradictoires.

2° *Détails sur l'action des médicaments digitaliques sur le myocarde*

Schéma de l'action des médicaments digitaliques (MD) sur le coeur

Pour plus de clarté, les Auteurs ont figuré dans les schémas des figures 34, 35, 36 et 37 l'action des médicaments digitaliques. Du fait des réactivités très variables du cœur à l'action des MD, d'une grenouille à l'autre, les résultats des expériences sont différents. Mais dans chaque expérience, on peut interpréter le mécanisme d'action des phénomènes. En consultant de très nombreux tracés, les Auteurs ont pu figurer dans les schémas des figures 34 et 35, l'action des petites et des grandes doses d'un médicament digitalique, sur le myocarde adulte et sur le myocarde embryonnaire, ainsi que leur influence sur l'action de l'Ach, de l'Adr, de l'ion Ca et de l'ion K.

Cette conception ne peut être comprise qu'en partant des principes de la « Pharmacodynamie non spécifique ». Beaucoup d'auteurs ont remarqué l'action inverse des petites et des grandes doses et l'action inverse sur la fibre embryonnaire et sur la fibre adulte. Mais ce ne sont là que des faits, et ces auteurs n'ont pas expliqué le mécanisme de production, que seule l'influence des médicaments digitaliques sur l'action des facteurs antagonistes, qui maintiennent l'équilibre fonctionnel du cœur, peut expliquer. Le point neutre, que les Auteurs de cet ouvrage ont établi entre les petites doses et les doses thérapeutiques, se déplace à droite ou à gauche, suivant le rapport interréactionnel (RIR). Le RIR est très variable d'une grenouille à l'autre, quelquefois sur des animaux du même lot. Voilà pourquoi la même dose peut produire (pour ne prendre que l'exemple de la contractilité) une inhibition sur un cœur de grenouille et une excitation sur un autre. Sur un cœur de grenouille, cette dose se trouve à gauche du point N et sur un autre, à sa droite. A l'état pathologique, le point neutre est très dévié et la conception de Danielopolu explique la différence d'action des médicaments digitaliques sur le cœur normal et sur le cœur pathologique. C'est ce que les Auteurs développent dans le dernier chapitre de ce livre où l'on traite de la thérapeutique digitalique sur la base des principes de la Pharmacodynamie non spécifique.

3° *Action non spécifique des médicaments digitaliques (MD) sur les vaisseaux de la circulation générale*

Les vaisseaux de la circulation générale possèdent des fibres adultes qui sont Sy+Ach—. Elles se comportent vis-à-vis des médicaments digitaliques comme la fibre myocardique adulte. A petite dose, les médicaments digitaliques favorisent l'action des facteurs inhibiteurs plus que celle des facteurs excitateurs et provoquent une vaso-dilatation; à dose thérapeutique et au-dessus de cette dose, les médicaments digitaliques favorisent l'action des facteurs excitateurs plus que celle des facteurs inhibiteurs et provoquent une vaso-constriction.

Dans le rapport interréactionnel (RIR), on trouve une différence entre les différents territoires vasculaires. Le territoire abdominal possède un rapport interréactionnel plus élevé que le territoire périphérique: il s'ensuit qu'une dose qui, sur le territoire abdominal, favorise l'action des facteurs excitateurs plus que celle des facteurs inhibiteurs et produit une vaso-constriction, favorise, sur les vaisseaux périphériques, les facteurs inhibiteurs plus que les facteurs excitateurs et provoque une vaso-dilatation.

Dans le chapitre consacré à l'action des médicaments digitaliques sur les organes pathologiques et à la thérapeutique digitalique, les Auteurs montrent qu'à l'état pathologique le rapport interréactionnel varie encore plus.

4° *Action non spécifique des médicaments digitaliques (MD) sur les organes Ach+Sy—*

Les recherches des Auteurs ont porté sur l'iléon de cobaye et de lapin et sur l'utérus, organes qui sont excités par l'Ach et inhibés par la Sy. Les médicaments digitaliques favorisent les facteurs excitateurs (Ach et K) plus que les facteurs inhibiteurs: d'où excitation Leur action est de longue durée. Il en est de même sur la musculature bronchique qui est excitée par l'Ach et inhibée par la Sy (organe Ach+Sy—). L'action favorisante est due tant à l'action directe sur les réactivités de la cellule effectrice qu'à son action inactivante vis-à-vis de la cholinestérase (action anti-acétylcholinolytique) et vis-à-vis des ferments adrénoxydants (action anti-adrénoxydante).

5° *Action non spécifique des médicaments digitaliques (MD) sur les glandes endocrines et sur la celulle nerveuse*

Les recherches de D. Danielopolu ont conduit les Auteurs à affirmer que les stimulants naturels primordiaux des glandes endocrines et des centres sont l'Ach et l'ion K. Les médicaments digitaliques augmentent la réactivité vis-à-vis de ces deux facteurs et excitent, de cette manière, les glandes endocrines et les centres nerveux.

Ils ont démontré que les médicaments digitaliques favorisent l'adrénalino-sécrétion en augmentant la réactivité vis-à-vis de l'Ach et du K (qui sont des facteurs adrénalino-sécréteurs) et en inactivant la cholinestérase.

6° *Action non spécifique des médicaments digitaliques (MD) sur les organes hématopoïétiques*

En favorisant l'action de l'Ach, les médicaments digitaliques provoquent en général a formule sanguine que donne l'Ach: monocytose et éosinophilie.

7° *Influence favorisante sur la formation des anticorps et de la paraphylaxie (anaphylaxie)*

D. Danielopolu a publié antérieurement sa conception sur le mécanisme de l'immunité et de la paraphylaxie. L'antigène introduit dans l'organisme déclenche la production d'Ach, qui stimule la production de globulines, lesquelles, en contact avec l'antigène, acquièrent une propriété physiologique nouvelle, qui est spécifique, devenant ainsi des anticorps spécifiques. Ces derniers produisent l'immunité ou la phylaxie. La production d'Ach augmente la concentration en complexe acétylcholinique (C Ach) de l'organe et donne

ce qu'il a appelé la *paraphylaxie* et qui n'est autre que ce qu'on appelle couramment l'anaphylaxie. Le choc paraphylactique (anaphylactique) est déclenché par l'Ach, qui est libérée au moment du conflit antigène-anticorps. Les médicaments digitaliques augmentent la réactivité des tissus producteurs d'antigène et, d'un autre côté, inactivant la cholinestérase, favorisent l'action de l'Ach. Ces médicaments favorisent par conséquent la formation des anticorps (qui donnent la phylaxie) et aussi la paraphylaxie et le choc paraphylactique.

8° *Différence d'action entre la digitale et la strophantine*

En 1923, D. Danielopolu a exposé son point de vue sur cette question, en démontrant que la digitale et les strophantines ont quantitativement les mêmes propriétés et qu'il n'existe de différence que du point de vue de la rapidité d'action et de la durée de l'élimination. La strophantine, qui est hydrosoluble, pénètre plus vite dans la cellule, agit plus vite et s'élimine plus vite. Son accumulation est assez faible. Par contre, la digitale dont les glucosides sont insolubles dans l'eau, pénètre plus difficilement dans la cellule, agit plus lentement et s'élimine plus tardivement.

L'accumulation est beaucoup plus intense que pour la strophantine. L'Helborside, avec lequel les Auteurs ont travaillé, peut être placé, à ce point de vue, entre la digitale et les strophantines.

Les Auteurs insistent encore une fois sur le fait que l'action, sur les propriétés fondamentales du myocarde, des glucosides de la digitale, des différentes strophantines (dont l'ouabaïne) et des glucosides de l'ellébore, est identique. Toutes les fois que dans ce travail les Auteurs parlent de médicaments digitaliques (MD) ils entendent ces trois catégories de glucosides. Mais il reste d'autres médicaments que les Auteurs n'ont pas examinés et qui ont peut-être une action digitalique.

D. MÉCANISME CORTICO-ENDOCRINO-EFFECTEUR ET MÉCANISME ÉQUILIBRANT DANS L'ACTION DES MÉDICAMENTS DIGITALIQUES

Le schéma anatomo-physiologique du mécanisme de régulation des fonctions de l'organisme comprend le *mécanisme cortico-endocrino-effecteur* et le *mécanisme interstimulant*. Ces deux mécanismes sont interdépendants.

Il est indispensable d'étudier les deux mécanismes pour interpréter les phénomènes en physiologie, pathologie, pharmacodynamie et thérapeutique. Les recherches résumées plus haut prouvent que les effets produits par les médicaments digitaliques s'expliquent par les modifications qu'ils produisent dans les deux mécanismes.

Le mécanisme antagoniste interstimulant suit les trois lois fondamentales qui règlent l'équilibre de l'organisme.

Les recherches de D. Danielopolu ont prouvé que les médicaments digitaliques sont des médicaments activants sur les trois tissus: *nerveux*, *endocrinien* et *effecteur*. A dose thérapeutique, ils favorisent sur tous les tissus les facteurs excitateurs plus que les facteurs inhibiteurs, à l'exception du tissu embryonnaire du cœur, sur lequel les médicaments digitaliques favorisent les facteurs inhibiteurs plus que les facteurs excitateurs. Ainsi donc, à dose thérapeutique, les médicaments digitaliques augmentent les fonctions de tous les tissus de l'organisme, sauf le tissu embryonnaire qu'ils inhibent.

Les Auteurs ont décrit un *mécanisme cortico-endocrino-effecteur synergique*, caractérisé par un effet de même sens dans l'action sur deux tissus, et un *mécanisme cortico-endocrino-effecteur antagoniste*, lorsque les effets sur deux tissus sont antagonistes. Pour la contractilité

myocardique, ce mécanisme est synergique: l'excitation de l'écorce, l'hyperproduction d'Adr et l'action directe sur le myocarde adulte sont positives. Pour l'automaticité et la conductibilité, il s'agit d'un mécanisme antagoniste: l'excitation de l'écorce et l'adrénalino-sécrétion ont un effet positif (excitateur) et l'action sur le tissu embryonnaire est négative (inhibition). Pour les détails, les Auteurs renvoient au premier volume des «Problèmes de Pharmacodynamie non spécifique».

E. QUELQUES FAITS EXPÉRIMENTAUX QUI PROUVENT LA CONCEPTION DES AUTEURS

Les légendes très détaillées de chaque expérience comprennent les faits et leur interprétation. La lecture de ces explications pourra mettre le lecteur au courant des faits sur lesquels les Auteurs ont basé leur conception.

Le paragraphe qui suit contient l'analyse de quelques-unes de ces expériences.

Myocarde. Les expériences des Auteurs ont démontré que: Le digitoside (Dz) favorise l'action de l'Ach aussi bien que celle de l'Adr.

L'action du K est inversée: d'inhibitrice elle devient excitatrice, par l'intermédiaire du Ca, dont l'ion K provoque l'intervention. A une dose thérapeutique, les médicaments digitaliques favorisent la R+ vis-à-vis du Ca plus que la R— vis-à-vis de l'ion K et l'action amph P (inhibitricé) du K devient amph S (excitatrice). Par le même mécanisme, le digitoside inverse l'action inhibitrice (amph P) de l'ion K, qui devient excitatrice (amph S), grâce à l'augmentation prédominante de la R+ vis-à-vis de l'ion Ca. On diminue la R+ vis-à-vis du Ca par la quinine (qui est sympathofrénatrice vis-à-vis du Ca): l'ion K redevient inhibiteur.

La strophantine favorise l'action inhibitrice de l'Ach. Dans d'autres expériences, elle favorise l'action de l'Ach aussi bien que celle de l'Adr ou encore, à doses thérapeutiques, elle favorise l'action du K qui, d'excitateur, devient inhibiteur.

Après la quinine, qui diminue la R+ vis-à-vis de l'ion Ca, l'ion K redevient inhibiteur (voir l'explication plus haut) et la strophantine (petite dose) favorise l'action parasympathomimétique (P-mim) de l'ion K plus que celle de l'ion Ca (dont la libération est provoquée par l'ion K) et augmente l'action inhibitrice de l'ion K. Une petite dose de strophantine (100 γ) favorise l'action de l'ion K, dont l'action inhibitrice augmente, et une dose plus grande (250 γ), inverse l'action de l'ion K (action inverse des petites et des grandes doses). On constate qu'à dose thérapeutique la strophantine favorise l'action de l'ion Ca et inverse l'action de l'ion K (voir l'explication plus haut). Elle favorise l'action de l'Adr sur la phase réfractaire (allongement): après la strophantine, l'adrénaline provoque le demi-rythme par prolongement de la phase réfractaire. L'Ach fait disparaître le demi-rythme.

L'helborside (petite dose) favorise l'action de l'ion K plus que celle de l'ion Ca: l'action inhibitrice du K augmente et l'action excitatrice de l'ion Ca s'inverse et devient inhibitrice. A dose thérapeutique, il favorise l'action de l'ion Ca et inverse celle de l'ion K. L'une des expériences montre que l'ion Ca ainsi que l'ion K arrêtent le cœur en systole: en réalité l'ion K arrête le cœur en systole par l'ion Ca, dont l'intervention a été provoquée par l'ion K et dont l'action excitatrice est plus intense que l'action inhibitrice de l'ion K, parce que l'helborside a augmenté les R+ vis-à-vis de l'ion Ca plus que les R— vis-à-vis de l'ion K. Après l'helborside, l'ion K et l'ion Ca, sont tous les deux excitateurs. Après la quinine, qui diminue la R+ vis-à-vis de l'ion Ca, l'ion Ca aussi bien que l'ion K deviennent inhibiteurs. Après quelque temps, l'effet de la quinine disparaît et les deux ions redeviennent excitateurs. Après une nouvelle épreuve de la quinine, les deux ions deviennent inhibiteurs. Une très

petite dose d'Ach (amph S) excite la contraction et une dose plus grande l'inhibe. Après une petite dose d'helborside, qui favorise l'action de l'Ach plus que celle de la Sy (dont la libération est provoquée par l'Ach), l'Ach devient inhibitrice à une dose qui était excitatrice avant l'helborside. L'une des expériences montre que l'helborside favorise l'action de l'Adr. A petite dose, il favorise l'action de l'ion K et de l'Ach. En favorisant l'action de l'ion K (dont l'intervention est provoquée par l'ion Ca), l'helborside inverse l'action de l'ion Ca.

Vaisseaux de la circulation générale. Sur ces organes, les Auteurs ont obtenu tantôt une action favorisante prédominant vis-à-vis de l'Ach, tantôt une action favorisante prédominant vis-à-vis de l'Adr. Dans le premier cas, l'action vaso-constrictrice de l'Adr devient vaso-dilatatrice après la strophantine; dans le second cas, l'action vaso-constrictrice de l'Adr est plus intense qu'avant la strophantine.

Intestin et utérus. Les nombreuses expériences publiées par D. Danielopolu dans un livre antérieur *(Digitale et strophantines,* Paris, Masson et C-ie 1946), prouvent que, à la dose thérapeutique, les médicaments digitaliques favorisent l'action des facteurs excitateurs (Ach et K) plus que l'action des facteurs inhibiteurs (Sy et Ca). Il s'ensuit une contraction. L'une des expériences prouve l'action favorisante de la strophantine vis-à-vis de l'Ach (intestin de cobaye).

Mais il arrive quelquefois que la Sy soit plus favorisée que l'Ach.

Action spécifique sur le coeur et sur l'intestin. Sur le cœur de grenouille, les tracés montrent que les fortes doses provoquent un arrêt systolique qui peut être réversible. Mais si l'on augmente encore la dose, le phénomène devient irréversible. A ce moment, le ventricule, qui est très réduit, n'est plus sensible aux excitations mécaniques. On sait que, sur l'animal entier, l'excitation du vago-sympathique n'a plus aucun effet. Les Auteurs ont obtenu le même phénomène sur l'intestin: lorsqu'on emploie une forte dose de strophantine, il se produit une forte contracture pendant laquelle l'ion K et l'Ach n'ont plus aucune action. Suivant les principes de la « Pharmacodynamie non spécifique », les médicaments possèdent, à petite aussi bien qu'à grande dose, les deux actions (non spécifique et spécifique). Avec les doses thérapeutiques, c'est l'action non spécifique qui prédomine et l'action spécifique est négligeable. A très forte dose, c'est l'action spécifique qui prédomine et la cellule devien inexcitable par les facteurs naturels. Il se produit une *contracture,* phénomène qui est différent de la *contraction.*

Action adrénalino-sécrétrice. Les Auteurs ont démontré, par une méthode personnelle, que l'action adrénalino-sécrétrice de l'Ach et de l'ion K est favorisée par la strophantine. Ils ont la conviction que les médicaments digitaliques activent toutes les sécrétions internes.

Action stimulante sur le neurone. Les Auteurs ont démontré que l'excitabilité des centres par l'Ach augmente après la strophantine (la chronaxie diminue).

F. RECHERCHES DE PHARMACODYNAMIE NON SPÉCIFIQUE SUR L'INFUSION DE POUDRE DE FEUILLES DE DIGITALE ROUMAINE

Les glucosides actifs de l'infusion de feuilles de digitale ont la même action non spécifique que la strophantine et la digitale. Mais les résultats des recherches se compliquent par l'action des autres substances contenues dans l'infusion qui, fort probablement, ont une action empêchante vis-à-vis de l'Ach et de l'Adr. Suivant la dose qu'on emploie, c'est l'action favorisante du glucoside digitalique qui prédomine ou bien l'action empêchante des autres substances vis-à-vis dé l'Ach et de l'Adr. C'est ce qui explique le fait que, à différentes doses, l'infusion de digitale prouve une action favorisante ou empêchante vis-à-vis de ces substances.

En ce qui concerne l'action favorisante des glucosides digitaliques vis-à-vis de l'ion Ca et de l'ion K, les substances étrangères contenues dans l'infusion n'empêchent pas cette action; tout comme la strophantine, la digitale et l'ellébrine, l'infusion de digitale, jusqu'à certaine dose, favorise l'ion K plus que l'ion Ca et, à partir d'une certaine dose, l'ion Ca plus que l'ion K. Avec ces dernières doses, l'action du K s'inverse: l'ion K devient d'inhibiteur, excitateur, fait très important au point de vue thérapeutique.

Ces recherches expérimentales démontrent que l'infusion de feuilles de digitale, préparée à l'Institut Chimico-Pharmaceutique du Ministère de la Santé, à partir de la poudre de *Digitalis purpurea*, est très active. Les recherches expérimentales concordent avec les résultats cliniques obtenus à l'Institut et qui démontrent que cette préparation est très efficace.

G. RECHERCHES DE PHARMACODYNAMIE NON SPÉCIFIQUE SUR L'ACTION DE LA PÉRIPLOCINE

1° *Effets des différentes doses de périplocine sur le cœur isolé de grenouille*

La périplocine, à très petite dose, a une action inotrope négative. A dose un peu plus élevée, son action est diphasique (inotrope négative — inotrope positive). A dose encore plus grande, elle augmente considérablement l'amplitude systolique et diastolique de la contraction ventriculaire. A très forte dose, la périplocine augmente la ligne du tonus et l'amplitude systolique et ensuite la ligne du tonus seulement, en même temps qu'apparaissent des contractions ectopiques (rythme couplé). Avec les grandes doses, il y a action chronotrope négative. Donc: action inotrope négative, avec les petites doses; action bathmotono-inotrope positive, avec de plus grandes doses; action bathmotrope positive prédominant sur les centres hétérotopes (extrasystoles, E — S). En répétant les doses, l'action chronotrope augmente de plus en plus et le ventricule et l'oreillette finissent par s'arrêter en diastole.

2° *Influence de la périplocine sur l'action des facteurs végétatifs naturels*

La périplocine augmente la réactivité négative du myocarde (RP-mim-Ach et RP-mim-K) comme le prouvent les faits suivants:

1. *La périplocine favorise l'action de l'Ach.* En effet:

a) Après la périplocine, l'Ach produit une inhibition plus intense. Cette action favorisante vis-à-vis de l'Ach est plus faible que celle des médicaments digitaliques.

b) L'Adr, après la périplocine, diminue son action excitatrice sur le cœur ou même inverse son action, phénomène dû au fait que la périplocine augmente la réactivité P-mim-Ach; l'action P-mim (inhibitrice) de l'Ach dont la libération est déclenchée par l'Adr, dépasse l'action S-mim (excitatrice) propre à l'Adr.

2. *La périplocine favorise l'action de l'ion K.* En effet:

a) L'action inhibitrice de l'ion K est accrue après la périplocine.

b) L'action de l'ion Ca est inversée par le fait que la périplocine augmente la réactivité P-mim-K et l'action P-mim (inhibitrice) de l'ion K (dont l'intervention est déclenchée par l'ion Ca) dépasse l'action S-mim (excitatrice) propre de l'ion Ca.

3. *Sur l'intestin, la périplocine*, à petite dose, augmente la contractilité en favorisant l'action de l'Ach (action non spécifique). A grande dose, la périplocine inhibe l'intestin et empêche l'action de l'Ach (action spécifique de la périplocine). La strophantine excite l'intestin plus que la périplocine et ne produit pas d'inhibition, à grande dose. L'action de la

strophantine est de beaucoup plus longue durée. Son action favorisante vis-à-vis de l'Ach est beaucoup plus intense.

4. *Accumulation.* La périplocine s'accumule beaucoup moins que les médicaments digitaliques.

5. *Comparaison entre l'action de la périplocine et celle des médicaments digitaliques.* Les petites doses de médicaments digitaliques produisent un effet inotrope négatif; les doses plus grandes de MD ont un effet bathmo-inotrope positif, sans prédominance sur les centres hétérotopes et un effet chronodromotrope négatif. Avec de plus grandes doses, aux effets chronodromotropes négatifs et bathmotono-inotropes positifs, s'ajoute la prédominance bathmotrope sur les centres hétérotopes (E—S). Avec les petites doses de périplocine, il se produit des effets inotropes négatifs et avec des doses plus élevées, proches des doses toxiques, il se produit un effet tono-inotrope positif souvent accompagné d'une prédominance hétérotope (rythme couplé). Avec les médicaments digitaliques, l'effet bathmotonotrope positif des doses thérapeutiques est dû à leur action non spécifique, alors que l'effet bathmo-tono-inotrope positif des fortes doses de périplocine est dû à l'action spécifique. On ne peut considérer l'action bathmotono-inotrope positive de la périplocine comme un effet de l'action non spécifique, c'est-à-dire d'une augmentation des R+ (RS-mim-Sy et RS-mim-Ca), car la périplocine augmente les R— (RP-mim-Ach et RP-mim-K). Elle favorise l'action de l'Ach et de l'ion K et inverse l'action de l'Adr et de l'ion Ca.

Des recherches faites sur l'action, non spécifique et spécifique, de la périplocine, suivant les principes de la Pharmacodynamie non spécifique, il ressort que ce médicament ne correspond pas à la définition des médicaments digitaliques, donnée par D. Danielopolu et ses collaborateurs, qui ne considèrent pas la périplocine comme ayant une action semblable à celle de la digitale. La question de l'emploi thérapeutique de la périplocine sera exposée dans le dernier chapitre de ce volume.

H. RECHERCHES DE PHARMACODYNAMIE NON SPÉCIFIQUE SUR L'ACTION DE L'ADONIDINE

1° *Effets des différentes doses d'adonidine sur le myocarde de grenouille*

A petite dose, l'adonidine est chronotrope positive et inotrope négative; à dose plus élevée, inotrope positive et surtout tonotrope positive. A dose encore plus grande, proche de la dose toxique qui arrête le cœur en systole, elle est bathmotono-inotrope positive et chronodromotrope négative, action qui ressemble, à première vue, à l'action thérapeutique des médicaments digitaliques. L'action bathmotrope positive prédomine sur les centres hétérotopes.

A très grande dose: arrêt systolique du ventricule, mais ensuite arrêts périodiques en diastole. Les Auteurs insistent sur le fait que l'action nette de l'adonidine, qui la rapproche des médicaments digitaliques, commence avec de grandes doses, qui donnent déjà des phénomènes toxiques.

2° *Action de l'adonidine sur les organes Ach+Sy—*

L'adonidine, à une certaine dose, augmente la contractilité et le tonus de l'intestin et de l'utérus.

3° *Influence de l'adonidine sur l'action des facteurs naturels (coeur de grenouille et iléon)*

L'adonidine augmente, sur le myocarde, toutes les formes de réactivités, mais les R— (RP-mim-Ach et RP-mim-K) plus que les R+ (RS-mim-Sy et RS-mim-Ca). Exceptionnellement et d'une manière très transitoire seulement, les Auteurs ont trouvé une prédominance sur ces dernières réacti ités. Ainsi donc, sur le myocarde, l'adonidine favorise l'action de l'Ach et de l'ion K plus que celle de l'Adr et de l'ion Ca. Sur l'intestin, elle augmente davantage les réactivités positives et favorise l'action de l'Ach et de l'ion K qui, sur cet organe, sont excitateurs.

En voici quelques preuves:

1. Après une grande dose (proche de la dose toxique) l'action chronotrope et inotrope négative de l'Ach est plus intense qu'avant l'adonidine. Quelquefois l'action favorisante vis-à-vis de l'Ach ne se produit que jusqu'à une certaine dose.

2. L'adonidine favorise l'action de l'ion K plus que celle de l'ion Ca, lequel inverse son action, phénomène dû au fait que l'adonidine augmente la réactivité parasympathomimétique-K (RP-mim-K) plus que la réactivité sympathomimétique-Ca (RS-mim-Ca) et l'action P-mim (inhibitrice) de l'ion K, dont l'intervention est provoquée (grâce au phénomène de stimulation réciproque) par l'ion Ca, dépasse l'action S-mim propre de l'ion Ca (excitateur) qu'on a fait agir sur l'organe. Lorsqu'on fait agir sur l'organe l'ion K après l'adonidine, son action inhibitrice est accrue.

Très rarement et d'une manière tout à fait transitoire, les Auteurs ont obtenu après l'adonidine, comme avec les médicaments digitaliques, un phénomène inverse (inversion de l'action de l'ion K), par une augmentation plus intense de la RS-mim-Ca que de la RP-mim-K. C'est presque toujours l'inversion du Ca qui se produit après l'adonidine.

3. Après les grandes doses d'adonidine, l'Adr — même à forte dose — n'a plus aucune action ou arrête le ventricule en diastole (parce que le médicament favorise davantage l'action de l'Ach). En effet, l'Adr — même à la dose énorme de 20 γ — n'a plus aucune action. Et, plus tard, l'Adr arrête le ventricule en diastole.

4. En pleine action chronodromotrope négative, l'atropine (même à grande dose) ne fait pas disparaître la bradycardie.

5. L'adonidine favorise l'action de l'Ach sur les organes Ach+Sy— comme l'intestin. Sur cet organe, l'adonidine, augmentant la réactivité parasympathomimétique-Ach (RP-mim-Ach), inverse l'action d'une dose amph S d'Adr qui, d'inhibitrice devient excitatrice.

Accumulation. L'adonidine s'accumule beaucoup moins que les médicaments digitaliques.

Les recherches exposées plus haut, faites suivant les principes de la Pharmacodynamie non spécifique, prouvent que l'adonidine ne correspond pas à la définition des médicaments digitaliques donnée par D. Danielopolu. Cet Auteur ne considère pas l'adonidine comme ayant une action semblable à celle de la digitale.

L'étude thérapeutique de l'Adonis, sur la base des recherches comparatives faites par D. Danielopolu et ses collaborateurs, est exposée dans un autre chapitre de ce volume.

I. RECHERCHES DE PHARMACODYNAME NON SPÉCIFIQUE SUR L'ACTION DE LA CONVALLAMARINE

1° *Effets des différentes doses de convallamarine sur les propriétés fondamentales du coeur isolé de grenouille*

A petite dose, la convallamarine est inotrope positive et, à dose plus élevée, tonotrope positive. A grande dose, proche de la dose toxique: action chronotrope négative et bathmo-tono-inotrope positive, avec prédominance du bathmotropisme sur les centres hétérotopes (E—S). A très grande dose: arrêt systolique du ventricule, qui souvent revient et le ven-

tricule présente des arrêts diastoliques périodiques. L'arrêt diastolique se produit quelquefois avec des doses moins toxiques: le tonus du ventricule monte progressivement et, à un moment donné, ce dernier s'arrête en diastole.

2° *Influence de la convallamarine sur l'action des facteurs végétatifs naturels (coeur de grenouille)*

La convallamarine augmente toutes les réactivités du myocarde. A petite dose, elle augmente les réactivités positives (pour la Sy et le Ca) plus que les réactivités négatives (pour l'Ach et l'ion K) et à grande dose, les réactivités négatives (pour l'Ach et l'ion K) plus que les réactivités positives (pour la Sy et l'ion Ca).

La convallamarine favorise, à petite dose, l'Adr plus que l'Ach et, à plus grande dose, l'Ach plus que l'Adr.

En voici quelque preuves:

a) Une dose amph P (inhibitrice) d'Adr devient moins inhibitrice et une dose amph S (excitatrice) d'Adr devient plus excitatrice après une petite dose de convallamarine.

Après une dose plus élevée d'Adr, la dose inhibitrice (amph P) d'Adr devient plus inhibitrice et la dose excitatrice (amph S), moins excitatrice. Cette expérience prouve qu'à petite dose la convallamarine favorise l'Adr plus que l'Ach, et à dose plus élevée, l'Ach plus que l'Adr.

b) Après de grandes doses de convallamarine, l'Adr arrête le coeur en diastole.

Les doses modérées de convallamarine favorisent l'action de l'ion Ca plus que celle de l'ion K; les doses supérieures favorisent l'action de l'ion K plus que celle de l'ion Ca. En voici quelques preuves:

a) Après une petite dose de convallamarine, l'action de l'ion Ca est favorisée; après une grande dose, c'est l'action de l'ion K qui est favorisée.

b) L'action de l'ion Ca s'inverse après une grande dose de convallamarine: d'excitatrice, elle devient inhibitrice. Le phénomène s'explique par le fait que les grandes doses de convallamarine augmentent davantage la réactivité parasympathomimétique-K (RP-mim-K); et l'action parasympathomimétique (P-mim) de l'ion K, dont l'intervention a été provoquée par le Ca (grâce au phénomène de stimulation réciproque), dépasse l'action sympathomimétique (S-mim) propre du Ca. Exceptionnellement et d'une manière tout à fait transitoire, les Auteurs ont obtenu une inversion de l'action de l'ion K (excitation au lieu d'inhibition).

Après les grandes doses de convallamarine, l'Adr n'a plus aucune action ou arrête le coeur en diastole.

En pleine action chronotrope négative, l'atropine exagère au lieu de faire disparaître la bradycardie provoquée par la convallamarine.

Accumulation. La convallamarine s'accumule, mais beaucoup moins que les médicaments digitaliques.

Les résultats exposés dans ce chapitre, obtenus par des recherches effectuées suivant les principes de la pharmacodynamie non spécifique de D. Danielopolu, démontrent que la convallamarine ne correspond pas à la définition donnée par D. Danielopolu. Cet Auteur ne considère pas ce médicament comme ayant une action semblable à celle de la digitale.

L'étude thérapeutique de la convallamarine, sur la base des recherches comparatives faites par D. Danielopolu et ses collaborateurs, sera exposée dans le dernier chapitre de ce volume.

J. RECHERCHES DE PHARMACODYNAMIE NON SPÉCIFIQUE SUR L'ACTION DU VIOLET DE MÉTHYLE, DU KRISTALL-VIOLET, DES SELS DE BARYUM ET DE LA VÉRATRINE

Les Auteurs ont étudié l'action du violet de méthyle, du Kristall-violet, de la vératrine et des sels de Ba, comparativement à l'action des médicaments digitaliques, pour se rendre compte si ces médicaments peuvent entrer dans le groupe digitalique. Le violet de méthyle et le Kristall-violet, les sels de Ba et la vératrine, ne correspondent pas à la définition des médicaments digitaliques donnée par D. Danielopolu. Les recherches faites sur l'organe isolé le prouvent. Pour ces raisons, cet Auteur a cru inutile, du point de vue pratique, de rechercher encore leur action sur le système nerveux et sur le système endocrinien, comme il l'a fait pour ce qu'il appelle médicaments digitaliques.

Si ces substances possèdent quelques-unes des propriétés de la digitale, comme celle d'arrêter — à grande dose—le coeur en systole, il en manque d'autres de première importance.

Aucune de ces trois substances n'ont cette action double vis-à-vis des facteures excitateurs et vis-à-vis des facteurs inhibiteurs, action qui est le propre de la digitale, de la strophantine et de l'ellébore et sur laquelle sont basés les effets thérapeutiques. Le seul fait qu'une substance arrête le coeur en contracture n'est pas suffisant pour que ce médicament soit considéré avoir une action digitalique. L'arrêt en contracture du coeur de grenouille est d'ailleurs un effet toxique et n'a rien à faire avec l'action thérapeutique des médicaments digitaliques.

Mais D. Danielopolu a insisté à plusieurs reprises sur le fait que ces recherches n'ont porté jusqu'à présent que sur quelques-unes des substances considérées comme ayant une action digitalique. Sur les 9 substances étudiées, trois seulement sont, d'après cet Auteur, des *médicaments digitaliques* (voir la définition de l'Auteur). Mais il doit y avoir encore d'autres substances qui méritent ce nom et que l'Auteur n'a pas encore étudiées.

1° *Le violet de méthyle et le Kristall-violet* n'ont pas, comme on l'a prétendu, une action digitalique. On ne constate pas l'action inverse des petites et des grandes doses. Les grandes doses sont exclusivement bathmotono-inotrope positives. Les doses toxiques arrêtent le coeur en systole. Alors que les médicaments digitaliques favorisent l'action de l'Ach, le violet de méthyle et le Kristall-violet, à une certaine dose, l'empêchent. Par contre, le violet de méthyle et le Kristall-violet favorisent l'action de l'ion Ca. Comme on le voit, le violet de méthyle et le Kristall-violet n'ont pas la même action (non spécifique) que les médicaments digitaliques.

2° *Les sels de baryum.* Les sels de baryum ne présentent pas les propriétés des médicaments digitaliques sur les fonctions du myocarde. Action tonotrope positive. A dose suffisante: arrêt du coeur en systole. Le $BaCl_2$ provoque le demi-rythme persistant et d'une manière constante (allongement de la phase réfractaire), phénomène qui se produit beaucoup plus difficilement avec les médicaments digitaliques. Alors que ces derniers favorisent l'action de tous les facteurs végétatifs naturels (Ach, K, Sy, Ca), le $BaCl_2$ empêche, à certaine dose, l'action de l'ion K, de l'Ach et de l'Adr. L'action de l'ion Ca est favorisée. Le $BaCl_2$ ne peut pas être considéré avoir une action digitalique comme l'ont prétendu certains auteurs.

Les Auteurs ont étudié le demi-rythme provoqué par le $BaCl_2$. Le demi-rythme se produit par un allongement de la phase réfractaire. Les facteurs inhibiteurs (Ach et K) font disparaître de suite le demi-rythme en écourtant la phase réfractaire.

L'Adr augmente la contractilité et laisse généralement le demi-rythme intact. Il en est de même pour le $CaCl_2$.

3° *La vératrine*. Tout comme pour les substances précédentes, les Auteurs trouvent que la vératrine ne peut pas être considérée avoir une action digitalique. La vératrine a une action tono-inotrope positive et, à dose suffisante, arrête le coeur en systole. La vératrine, à petite dose, favorise légèrement l'action de l'Adr, à grande dose, elle l'empêche. La vératrine favorise l'action de l'ion Ca. Sur le muscle abdominal de grenouille, la vératrine favorise l'action du KCl. Sur le muscle vératrinisé, le $CaCl_2$, à petite dose, produit une excitation et à grande dose, une inhibition.

Sur le muscle abdominal de grenouille, la vératrine diminue l'action de l'Ach.

On voit par conséquent que l'action de la vératrine est loin d'être comparable à celle des médicaments digitaliques.

La vératrine provoque le demi-rythme en prolongeant la phase réfractaire. L'Ach et l'ion K font disparaître le demi-rythme. Dans certaines expériences, la disparition du demi-rythme s'explique par le ralentissement du rythme sinusal qui permet à toutes les contractions auriculaires d'agir sur le ventricule, malgré l'allongement de la phase réfractaire de cette cavité. Le $CaCl_2$ ajouté en plein demi-rythme, loin de le faire disparaître, prolonge la systole ventriculaire. L'Adr ne fait pas disparaître le demi-rythme. L'action de la vératrine est semblable à celle du $BaCl_2$.

K. RECHERCHES SUR L'ACTION THÉRAPEUTIQUE DU DIGITOSIDE

Dans la thérapeutique de l'insuffisance cardiaque, les Auteurs ont employé un produit roumain contenant tous les glucosides digitaliques de la *Digitalis purpurea*, cultivée dans la République Populaire Roumaine. Ce produit est d'une efficacité tout aussi nette que celle de la digitaline.

L. RECHERCHES THÉRAPEUTIQUES SUR L'ACTION DE LA POUDRE DE FEUILLES DE DIGITALE

La poudre de feuilles de digitale, préparée dans le pays, à l'Institut Chimico-Pharmaceutique du Ministère de la Santé, a été contrôlée, au point de vue de son action clinique, sur un nombre de 50 malades qui présentaient des phénomènes d'insuffisance cardiaque de causes différentes.

M. INDICATIONS THÉRAPEUTIQUES DE LA PHARMACODYNAMIE NON SPÉCIFIQUE: « THÉRAPIE NON SPÉCIFIQUE » PAR MÉDICAMENTS DIGITALIQUES

1° *Buts poursuivis dans la thérapeutique digitalique*

Les Auteurs décrivent l'action non spécifique et spécifique des médicaments digitaliques (MD). Ils rappellent la définition donnée par D. Danielopolu dans des publications antérieures et dans ce volume. Ils insistent encore une fois sur le fait que les médicaments digitaliques agissent sur les trois systèmes: effecteur, nerveux et endocrinien.

Les effets obtenus sur les organes terminaux ne sont pas dus uniquement à l'action des médicaments digitaliques sur le tissu effecteur de ces organes, mais aussi à leur action sur le tissu nerveux et le tissu endocrinien.

Les Auteurs insistent sur le fait que dans la thérapeutique digitalique on doit tenir compte des deux mécanismes de régulation des fonctions de l'organisme: le mécanisme *cortico-endocrino-effecteur* et le *mécanisme équilibrant par antagonisme interstimulant* (basés sur les trois lois

fondamentales qui équilibrent les fonctions de l'organisme). Nous devons étudier, tant en physiologie qu'en pathologie, pharmacodynamie et thérapeutique, les deux mécanismes qui sont interdépendants.

Les Auteurs ont insisté, dans des publications antérieures, sur le fait que ce qu'ils ont décrit sous le nom *d'antagonisme interstimulant* est une nouvelle forme d'antagonisme, tout à fait différente de *l'antagonisme vrai*. Dans l'antagonisme vrai, les deux forces adverses tendent à s'annihiler l'une l'autre, alors que dans l'antagonisme interstimulant, la force excitatrice fait appel à la force inhibitrice et, de cette manière, met elle-même une limite à son effet excitateur et la force inhibitrice fait appel à la force excitatrice et, de cette manière, met elle-même une limite à son effet inhibiteur.

Dans la thérapeutique de l'insuffisance myocardique, on poursuit le prolongement de la diastole qui améliore l'irrigation sanguine du myocarde et le renforcement de la contraction cardiaque. Cette action doit être de longue durée. Les deux propriétés des médicaments digitaliques qui assurent leur efficacité dans l'insuffisance myocardique, sont: *a) l'action inverse sur le tissu adulte et sur le tissu embryonnaire* grâce à laquelle les médicaments digitaliques produisent un effet bathmotono-inotrope positif et chronodromotrope négatif: *b) la propriété des médicaments digitaliques de former avec le protoplasma des cellules un complexe digitalo-protoplasmatique* qui persiste un certain temps et qui leur assure une durée d'action suffisante pour améliorer l'insuffisance du coeur.

L'adonis, la convallaria, la périploca, le violet de méthyle, les sels de baryum et la vératrine ne correspondent pas à la définition donnée par Danielopolu aux médicaments digitaliques. Toutes ces substances sont inutiles dans la thérapeutique de l'insuffisance myocardique. L'adonis, la convallaria, la périploca, souvent employés dans la thérapeutique cardiaque, sont des médicaments inutiles; ils ne peuvent remplacer les médicaments digitaliques. La vératrine a également été recommandée dans certaines affections cardiaques. Les Auteurs la considèrent comme dangereuse. Les autres substances n'ont heureusement pas été employées chez l'homme.

Les conditions que doivent remplir les médicaments digitaliques sont les suivantes: *a)* action bathmotono-inotrope positive et chronodromotrope négative, dans le but d'assurer un rapport harmonieux entre l'allongement de la diastole et le renforcement de la systole; *b)* ces effets doivent appartenir à l'action non spécifique; *c)* action stimulante sur le tissu nerveux et le tissu endocrinien; *d)* prolongement de la phase réfractaire peu intense; *e)* formation du complexe digitalo-protoplasmatique avec le protoplasma de la cellule.

Des médicaments étudiés par les Auteurs, seuls *Digitalis, Strophantus, Helleborus* correspondent à la définition donnée dans ce travail aux médicaments digitaliques.

L'action de la digitale est de plus longue durée que celle de la strophantine. Les glucosides de l'ellébore tiennent de ce point de vue la place entre ceux de la digitale et ceux du strophantus.

2° *Différence d'action des médicaments digitaliques (MD) sur les organes normaux et sur les organes pathologiques. Règle des petites doses et des grandes doses et règle du rapport interréactionnel (RIR)*

La conception des Auteurs sur la physiologie, la pathologie, la pharmacodynamie et la thérapeutique repose sur la *théorie de l'équilibre fonctionnel de l'organisme,* basée sur les trois lois fondamentales qui règlent l'équilibre des fonctions de l'organisme.

Au niveau de l'organe terminal, on décrit le *rapport entre les facteurs efficients antagonistes* (RFA), le *rapport interréactionnel* (RIR) et le *rapport des deux rapports* RFA: RIR.

Les Auteurs résument leur conception sur le mécanisme du déséquilibre entre les effets des facteurs efficients antagonistes provoqués par les facteurs pathogènes et qui sont à la base de la production des syndromes pathologiques. Les agents thérapeutiques provoquent, tout comme les facteurs pathogènes, un déséquilibre entre les forces antagonistes et on les emploie pour provoquer un déséquilibre de sens contraire à celui provoqué par les facteurs pathogènes dans le but de rétablir l'équilibre normal.

3° *La thérapie non spécifique par les médicaments digitaliques, basée sur les données de la Pharmacodynamie non spécifique*

1) *Insuffisance myocardique chronique et asystolie du coeur gauche*

L'Auteur rappelle sa manière de voir au sujet de la production de l'insuffisance myocardique.

Diminution de la contractilité qui diminue l'irrigation sanguine du myocarde, qui diminue la contractilité *(premier cercle vicieux)*. Diminution de la contractilité qui exagère l'excitabilité qui diminue la contractilité *(deuxième cercle vicieux)*.

Les médicaments digitaliques augmentent la contractilité et ralentissent le rythme, d'où *amélioration de l'irrigation sanguine du myocarde*, d'où augmentation de la contractilité: suppression du cercle vicieux.

C'est *l'action favorable* des médicaments digitaliques, parce que *l'action bathmotrope négative indirecte* (par action inotrope positive) prédomine sur *l'action bathmotrope positive directe* des médicaments digitaliques d'où amélioration de l'insuffisance cardiaque. Dans les phases avancées de l'insuffisance myocardique, *l'action bathmotrope positive directe* des médicaments digitaliques dépasse leur *action bathmotrope négative indirecte* (due à l'action inotrope positive): exagération de l'insuffisance myocardique.

C'est ce que Danielopolu a décrit, en 1922, sous le nom d'*action inverse* des médicaments digitaliques.

Cet auteur recommande dans l'insuffisance chronique la digitale. La strophantine ou l'ouabaïne (méthode des doses fractionnées de D. Danielopolu) ne sont employées que lorsqu'il faut agir vite ou lorsque la digitale n'a plus d'action. Dans l'asystolie aiguë du coeur gauche: doses fractionnées de strophantine (ouabaïne).

L'Auteur décrit ses méthodes thérapeutiques basées sur la Pharmacodynamie non spécifique, associant différents médicaments à la digitale et à la strophantine (ouabaïne). Dans l'action inverse de la digitale et de la strophantine, il associe la quinine ou l'yohimbine qui, empêchant l'action de l'ion Ca, diminuent l'hyperexcitabilité myocardique.

Quelquefois (et surtout dans la fibrillation auriculaire où les médicaments digitaliques agissent par leur action dromotrope négative), le rythme ventriculaire ralentit beaucoup, sans que le renforcement de la contraction ventriculaire soit assez intense pour que chaque systole puisse chasser la quantité accrue de sang accumulée pendant la diastole. Dans ce cas, il associe l'atropine ou la caféine qui par leur action empêchante vis-à-vis de l'Ach diminuent le relentissement cardiaque et aident au renforcement de la systole ventriculaire.

Lorsque le prolongement de la diastole est insuffisant, l'Auteur associe aux médicaments digitaliques, l'ésérine qui favorise l'action de l'Ach.

Dans les cas d'asystolie avec bloc auriculo-ventriculaire (A-V) incomplet, les médicaments digitaliques peuvent exagérer le bloc et provoquer des accidents. L'Auteur associe dans ces cas l'atropine ou la caféine, qui empêchent l'action de l'Ach.

Pour renforcer l'action systolique des médicaments digitaliques sur le coeur, l'Auteur associe l'acide ascorbique qui, a une certaine dose, favorise l'action de la Sy plus que celle de l'Ach.

Dans l'insuffisance myocardique, l'Auteur préconise l'association de la strychnine dans le but de stimuler les centres nerveux.

2) *Insuffisance myocardique au cours des infections aiguës*

Recherches très étendues de l'Auteur dans l'insuffisance myocardique aiguë au cours du typhus exanthématique (1917). L'Auteur a démontré que dans le courant des affections aiguës la *courbe sympathinique* et surtout la *courbe acétylcholinique* baissent considérablement; diminuant en même temps la réactivité des tissus à la Sy et surtout à l'Ach, la digitale n'a plus de prise et il faut employer la méthode des doses fractionnées de strophantine, médicament qui, étant hydrosoluble, a une action plus prompte. Association de la strychnine dans le but de stimuler le système nerveux.

3) *Faible action des médicaments digitaliques dans les états cachectiques*

4) *Collapsus aigu*

Adrénaline+atropine+strophantine (atradrénostrophantine). Association de strychnine.

5) *Différentes formes d'arythmie*

La digitale est indiquée dans l'*arythmie extrasystolique* d'effort, contre-indiquée dans *l'arythmie extrasystolique* qui apparaît dans le repos (par bradycardie sinusale). L'*accès de tachycardie hétérotope* n'est justiciable de traitement digitalique que lorsqu'il dure longtemps et qu'il y a menace d'insuffisance myocardique.

Bien que les médicaments digitaliques augmentent la phase réfractaire et de cette manière exagèrent l'alternance, ils sont indiqués dans l'insuffisance myocardique avec rythme alternant, parce qu'il allonge la diastole, ce qui donne le temps aux faisceaux myocardiques très atteints de récupérer, pendant chaque diastole, leurs propriétés fondamentales.

Dans le bloc auriculo-ventriculaire (A-V) incomplet, les médicaments digitaliques doivent être associés à l'atropine et à la caféine, médicaments qui empêchent l'action de l'Ach (voir le paragraphe précédent). Dans le bloc auriculo-ventriculaire complet, avec insuffisance myocardique, on peut employer les médicaments digitaliques seuls.

6) *Angine de poitrine*

Bons résultats par le traitement digitalique dans l'angine de poitrine, surtout lorsqu'elle est accompagnée d'hypertension et dans les formes compliquées d'asystolie aiguë du coeur gauche.

7) *Hypertonie circulatoire*

Dans l'hypertonie circulatoire, la digitale diminue la pression sanguine.

8) *Insuffisance myocardique des asthmatiques*

Dans l'insuffisance myocardique des asthmatiques, les médicaments digitaliques peuvent, en favorisant l'action de l'acétylcholine, provoquer des accès d'asthme. Il faut leur associer l'atropine ou la caféine, qui empêchent l'action de l'acétylcholine.

9) *Les médicaments digitaliques favorisent les phénomènes d'immunité*

Les médicaments digitaliques favorisant l'Ach (qui selon la conception de l'Auteur est indispensable à la formation des anticorps), peuvent favoriser les phènomènes d'immunité dans le courant des maladies infectieuses aiguës. Mais il faut se rappeller que les phénomènes cliniques ont à leur base le processus de paraphylaxie (anaphylaxie) qui est aussi provoqué par la libération d'Ach et de cette manières les médicaments digitaliques peuvent aggraver les phénomènes. L'Auteur recommande pourtant les médicaments digitaliques à la fin de l'infection, lorsque les phénomènes d'immunité prédominent et que l'on risque moins la production des phénomènes paraphylactiques.

10) *La méthode des doses fractionnées de strophantine (Danielopolu)*

Elle consiste en 2 à 3 injections par jour de 0,2 mg de strophantine (ouabaïne). Dans les cas extrêmes, peut-on augmenter le nombre d'injections en 24 heures, sans risquer la mort subite? L'Auteur a démontré que la mort subite est due à l'augmentation de la réactivité du myocarde vis-à-vis de l'Ach et à l'action inactivante des médicaments digitaliques vis-à-vis de la cholinestérase. Il est possible de prévenir les accidents en faisant précéder chaque injection de strophantine d'une injection intraveineuse de 0,5—0,75 mg d'atropine.

11) *Les médicaments digitaliques favorisent l'action de l'Ach sur l'utérus*

Les médicaments digitaliques favorisent surtout l'action de l'Ach sur tous les organes excités par l'Ach et par conséquent sur l'utérus aussi. Ils peuvent être employés avec succès dans le but de favoriser l'involution utérine dans le *post-partum* (recherches faites par le Prof. A. Crăiniceanu).

12) *La digitale, tonique général*

La digitale peut encore être employée comme tonique général dans certaines affections des tissus hématopoïétiques.

13) *Les médicaments digitaliques, médicaments somato-végétatifs généraux*

Les médicaments digitaliques ne sont pas des médicaments cardiaques, mais des médicaments somato-végétatifs généraux. Ils augmentent, sur tous les organes terminaux, toutes les réactivités, prédominant sur les réactivités positives (à l'exception du système embryonnaire du cœur où prédomine l'action sur les réactivités négatives). Ils augmentent aussi la réactivité des tissus nerveux et endocriniens.

EXPLICATION DES FIGURES

Fig. 1. — (*1re expérience*). *Digitoside* (Dz).
a) 0,001 de K: inhibition (arrêt du cœur en diastole).
b) 100 γ de Dz: augmentation de la contraction (persistante).
c) 0,001 de K: inhibition avec arrêt complet en diastole du ventricule; oreillette et ventricule dilatés.
d) 100 γ de Dz: légère augmentation de la contractilité et du tonus.
e) 0,001 de K: au début, tendance à l'augmentation du tonus du ventricule (arrêt systolique), puis arrêt diastolique (oreillette et ventricule dilatés).

f) 100 γ de Dz: augmentation du tonus avec diminution de la contractilité.

g) 0,001 de K: tendance passagère à un arrêt systolique, puis arrêt diastolique.

h) 100 γ de Dz: augmentation du tonus et diminution de la contractilité.

i) 0,001 de K: arrêt systolique du ventricule (oreillette dilatée).

j, k, l, m, n) augmentation du tonus de moins en moins intense à mesure que la dose de K diminue (500 γ, 200 γ, 100 γ, 50 γ, 10 γ)

o) 0,001 de K: (vitesse accrue du cylindre) — arrêt systolique du ventricule (oreillette dilatée).

p) On essaye la même dose de KCl après 10', 25', 40', 54' et 100' — arrêt systolique du ventricule (oreillette dilatée).

Résumé

1. Le Dz augmente la contractilité et le tonus.

2. Après une dose suffisante de Dz et à la dose qui arrête le ventricule en diastole, le KCl l'arrête en systole. A mesure que l'on répète la dose de Dz, le niveau auquel le ventricule s'arrête est plus élevé.

Avec le digitoside, l'arrêt diastolique est dû au fait que la RP-mim due au K dépasse l'action S-mim du Ca dont l'intervention est provoquée par le K (sur un cœur à réactivité P-mim-K et réactivité S-mim-Ca normales).

L'arrêt systolique, par l'ion K, après le Dz, est dû à l'augmentation de la réactivité S-mim pour l'ion Ca et se produit parce que l'action S-mim du Ca (dont l'intervention est provoquée par le K) dépasse (grâce à l'augmentation de la RS-mim-Ca) l'action P-mim du K.

Le digitoside possède par conséquent la propriété caractéristique des glucosides digitaliques (selon la définition de Danielopolu): celle d'inverser d'une manière évidente l'action diastolique du Ca, qui devient une action systolique. Cette action est de longue durée.

3. Le digitoside s'accumule.

Fig. 2. — *2e expérience. Digitoside* (Dz).

a) 0,0015 de K: inhibition.

b) 10 γ de Dz: légère augmentation des amplitudes systolique et diastolique.

c) 50 γ de Dz: légère augmentation de l'amplitude systolique.

d) 0,0015 de K: action inhibitrice du K, plus faible.

e) 200 γ de Dz: légère augmentation de l'amplitude diastolique.

f) 0,0015 de K: arrêt systolique presque total du ventricule. L'oreillette dilatée se contracte.

g) 0,0015 de K: idem.

h) 0,001 de K: tendance à l'arrêt systolique du ventricule.

i) 0,002 de K: accentuation de la tendance à l'arrêt systolique du ventricule.

j) 0,005 de K: net arrêt systolique du ventricule. L'oreillette dilatée se contracte

k) 0,005 de Ca: ont le même effet que la même dose de K.

l) Quinine (qui empêche l'action de l'ion Ca): diminution de la contractilité.

m) 0,0015 de K: dose, qui avant la quinine arrêtait le ventricule en systole, produit une inhibition: l'action P-mim du K prédomine l'action S-mim du Ca (dont l'intervention est due au K) grâce au fait que la Q diminue la réactivité S-mim-Ca.

n) 0,005 de Dz: la dose qui avant la quinine arrêtait le ventricule en une systole très nette, l'arrête en une systole moins élevée, passant ensuite en une longue diastole; l'action S-mim du Ca (dont l'intervention est due au K) prédomine pour très peu de temps, ensuite (grâce à l'action anti-Ca de la Q) l'action P-mim du K l'emporte sur celle du Ca.

o) Après la quinine, l'action systolique du Ca est beaucoup plus faible.

p) Après une nouvelle dose de Q, l'ion K produit un arrêt complet en diastole.

Résumé

1. Inversion de l'action du K grâce au fait que la RS-mim-Ca est augmentée par le Dz.

2. Cette interprétation est prouvée par le fait que la quinine qui supprime la RS-mim-Ca rend à l'ion K son action inhibitrice, et le Ca devient d'excitateur, inhibiteur.

Fig. 3. — *(3e expérience). Digitoside* (Dz).
a) 0,001 d'Ach: inhibition.
b) 0,5 γ d'Adr: excitation.
c) 25 γ de Dz: aucun effet visibile.
d) 0,001 d'Ach: inhibition suivie d'une excitation.
e) 0,001 d'Ach: inhibition suivie d'une excitation.
f) 0,5 γ d'Adr: excitation plus intense qu'avant le Dz.
g) 50 γ de Dz: augmentation persistante de la contractilité.
h) 0,001 d'Ach: inhibition, suivie d'une forte excitation durable.
i) 0,5 γ d'Adr: excitation plus forte qu'avant le Dz.
j) 0,5 γ d'Adr: excitation encore plus forte.
k) 400 γ de Dz: augmentation du tonus et ralentissement du rythme; arrêt systolique complet du ventricule par suite d'une nouvelle dose.

Résumé

Dans cette expérience, le digitoside favorise l'action de l'Adr (Sy) plus que celle de l'Ach. Dans les expériences *d*, *e* et *h*, on constate que, après la phase d'inhibition, l'Ach provoque une phase d'excitation due à la Sy, dont la libération est provoquée par l'Ach.

Le fait que la même dose d'Adr excite davantage le ventricule, après le digitoside, prouve que c'est la réactivité S-mim vis-à-vis de l'Adr que le Dz augmente davantage. Après une forte dose, arrêt du ventricule en systole; l'oreillette, très dilatée, se contracte.

L'augmentation de la pression dans le liquide de perfusion provoque quelques contractions ventriculaires, après lesquelles le ventricule s'arrête définitivement en systole.

Fig. 4. — *(4e expérience).*
a) 500 γ de Dz: très forte augmentation du tonus, puis de l'amplitude des contractions.
b) 500 γ de Dz: augmentation plus marquée du tonus.
c) 500 γ de Dz: arrêt systolique du ventricule (oreillette dilatée). L'augmentation de la pression du liquide de perfusion (+) ramène les contractions.
d) 500 γ de Dz: arrêt systolique (oreillette dilatée). L'augmentation de la pression du liquide (+) ne ramène plus les contractions.

Résumé

Cette expérience démontre que le digitoside s'accumule.

Fig. 5. — *(5e expérience).* Cœur isolé de grenouille. Ringer.
Le digitoside augmente progressivement l'amplitude, tant systolique que diastolique, des contractions cardiaques et favorise l'action de l'Ach.

Fig. 6. — *(6e expérience).* Cœur isolé de grenouille. Ringer.
Action tonotrope positive de la strophantine. Les différentes doses s'accumulent. Le ventricule entre en contraction irréversible, malgré l'augmentation de la pression dans le liquide de perfusion. L'oreillette demeure dilatée et présente des contractions.

Fig. 7. — *(7e expérience).* Les premières doses de strophantine augmentent l'amplitude. En surajoutant des doses de plus en plus grandes, on obtient une augmentation du tonus jusqu'à l'arrêt en systole.
L'oreillette reste dilatée et présente des contractions.

Fig. 8. — *(8e expérience).* Cœur isolé de grenouille. Ringer.
Les premières doses de strophantine augmentent l'amplitude diastolique et systolique.
La dose de 0,001 de strophantine produit une augmentation du tonus et les contractions deviennent moins amples. Ensuite, le ventricule s'arrête en systole. L'oreillette demeure dilatée et présente des contractions. Le ventricule est sensible à l'excitation mécanique (pointe d'une aiguille).

Fig. 9. — *(10e expérience).* La strophantine favorise l'action de l'Ach aussi bien que celle de l'Adr.

Fig. 10. — *(11e expérience)*
a) 0,0015 de K: inhibition.
b) 0,001 de strophantine: action tono-inotrope positive.

c) 0,0015 de K, après la strophantine: action inhibitrice beaucoup moins intense qu'avant la strophantine (sous l'influence de la strophantine, la RS-mim vis-à-vis du Ca augmente plus que la RP-mim-K).

d) Après une nouvelle dose de strophantine qui s'ajoute à la première, la dose de 0,0015 de K a une action inverse et produit l'arrêt du ventricule en systole: la RS-mim-Ca étant augmentée, l'action S-mim du Ca, dont l'intervention est provoquée par le K, dépasse l'action P-mim du K.

e) On ajoute 500 γ de quinine qui empêche l'action de l'ion Ca: inhibition et ralentissement du rythme.

f) Après la Q, qui supprime la RS-mim-Ca, il ne reste que l'action P-mim du K, qui arrête le ventricule en diastole.

Résumé

1. Inversion de l'action du K après la strophantine. Le phénomène est dû au fait que la strophantine augmente la RS-mim-Ca, plus que la RP-mim-K comme le prouve le fait qu'après la quinine, sur le coeur strophantinisé, e K arrête le coeur en diastole.

2. Après la quinine, l'ion K arrête le coeur strophantinisé en diastole, parceque la quinine supprime la RS-mim-Ca.

Fig. 11. — *(12e expérience).* Cœur isolé de grenouille. Ringer.
La dose de 0,0005 de KCl produit une inhibition du cœur (*a*). Après 100 γ de strophantine, la même dose de KCl arrête le cœur en systole. (*b*), tout comme 0,002 de $CaCl_2$ (*c*). A cette dose, la strophantine favorise l'action de l'ion Ca plus que celle de l'ion K et inverse l'action de l'ion K: l'arrêt systolique provoqué par le KCl est dû à l'action de l'ion Ca dont l'intervention est provoquée par le KCl.

Fig. 12. — *(13e expérience).* Coeur isolé de grenouille. Ringer.
La dose de 0,001 de KCl produit une inhibition. Après la strophantine, la même dose de KCl produit une excitation (par l'ion Ca dont l'intervention est déclenchée par le K), tout comme la même dose de $CaCl_2$.

Fig. 13. — *(14e expérience).* Cœur isolé de grenoulle. Ringer.
a) L'ion K produit une inhibition.
b) Après une petite dose de strophantine, le K produit une inhibition plus intense: à cette dose, la strophantine élève la réactivité pour le K (réactivité négative) plus que la réactivité pour le Ca (réactivité positive) et l'action P-mim du K prédomine l'action S-mim de l'ion Ca, dont l'intervention est provoquée par le K.
c) Après une plus grande dose de strophantine, la réactivité positive pour le Ca est plus favorisée que la réactivité négative pour le K et l'action du K est inversée: le K produit une excitation par l'action prédominante de l'ion Ca, dont la libération est provoquée par le K. Le K provoque une excitation (*b*) tout comme le Ca (*c*): action inverse.
d) L'ion Ca produit le même effet que l'ion K.
e) Après une nouvelle dose de strophantine, le phénomène s'accentue.

Fig. 14. — *(15e expérience)*
Pour cette expérience on s'est servi de faibles doses de KCl et de $CaCl_2$.
5 γ de KCl: inhibition.
5 γ de $CaCl_2$: légère excitation.
Après 100 γ de strophantine, le K devient excitateur et le Ca produit une excitation plus forte qu'avant la strophantine.
Après 200 γ, le phénomène s'accentue.

Fig. 15. — *(19e expérience).* Cœur isolé de grenouille. Ringer.
Par la strophantine, la digitale et l'ellébore on a obtenu le demi-rythme. Il se produit beaucoup plus difficilement avec ces médicaments qu'avec la vératrine et le $BaCl_2$. Si l'on traite le cœur par une petite dose de vératrine (75 γ), incapable de provoquer à elle seule le demi-rythme, la strophantine, tout aussi incapable de provoquer seule ce phénomène, le provoque après la vératrine. L'Ach fait disparaître le demi-rythme.

Fig. 16. — *(20e expérience).* L'Adr (5 γ) produit une légère excitation; 50 γ de strophantine produisent une légère excitation. Après la strophantine, l'Adr (5 γ) provoque le

demi-rythme qui disparaît après l'Ach. L'Adr prolonge la phase réfractaire et la strophantine favorise cette action.

Fig. 17. — *(21e expérience).* Iléon terminal de cobaye (fibre longitudinale). Tyrode 38°.
La strophantine excite l'organe en favorisant les facteurs efficients excitateurs (Ach et K). La strophantine favorise l'action de l'Ach. Voir les expériences similaires dans les publications antérieures de l'Auteur.

Fig. 18. — *(22e expérience).* Iléon terminal de cobaye (fibre longitudinale). Tyrode 38°.
On a démontré antérieurement que, à doses moyennes, l'Adr excite cette fibre par l'action de l'Ach, dont la libération est provoquée par l'Adr. Après la strophantine, l'excitation produite par l'Adr est plus faible parce que dans cette expérience (cas exceptionnel), la strophantine a amplifié l'action de l'Adr plus que celle de l'Ach dont la libération est provoquée par l'Adr (elle a augmenté la RS-mim-Sy plus que la RP-mim-Ach de la fibre).

Fig. 19. — *(23e expérience).* Iléon de lapin. Tyrode 38°.
Avant la strophantine, 10 cg de KCl et 10 γ d'Ach provoquent une contraction. On ajoute une forte dose de strophantine pour obtenir les effets de l'action spécifique, qui empêche l'action des facteurs végétatifs naturels, parce que la strophantine commence à produire des phénomènes irréversibles.
L'Adr, seule, produit une légère inhibition.

Fig. 20. — *(24e expérience).* Muscle abdominal de grenouille. Ringer.
a) 0,02 de KCl provoquent une légère contraction du muscle abdominal, contraction qui disparaît lorsqu'on change le liquide.
b) La strophantine (0,001) ne produit pas de contractions.
c) La même dose de KCl (0,002) provoque une contraction beaucoup plus forte après la strophantine qu'avant, contraction qui cède difficilement par lavage de l'organe. Le $CaCl_2$ (0,1) ramène le tonus initial du muscle.
d) Après une nouvelle dose de strophantine (0,002), le KCl produit une contraction encore plus intense.

Fig. 21. — *(25e expérience).* Cœur isolé de grenouille. Ringer.
Une petite dose d'helborside (0,1 cm^3 de la solution) produit une diminution de la contractilité. Une dose plus grande (0,6 cm^3) provoque une première phase d'inhibition suivie d'une seconde phase d'exagération du tonus.

Fig 22. — *(26e expérience).* Cœur de grenouille. Ringer.
Rythme couplé transitoire provoqué par l'helborside.

Fig. 23. — *(27e expérience).* Cœur isolé de grenouille. Ringer.
L'helborside produit une élévation du tonus, ensuite un bloc A—V, une phase de rythme idio-ventriculaire.
L'addition de 500 γ de K, en plein rythme idio-ventriculaire, arrête le ventricule en systole (action inverse du K). L'oreillette est dilatée.

Fig. 24. — *(28e expérience).* Cœur isolé de grenouille. Ringer.
a) 0,5 γ d'Adr produisent une inhibition. Cette dose est amph P: l'action P-mim de l'Ach, dont la libération est provoquée par l'Adr, prédomine l'action S-mim de l'Adr.
b) L'helborside produit une première phase d'inhibition, suivie d'une phase d'exagération.
c et *d*) L'Adr, ajoutée ensuite (*c*), produit une courte phase d'inhibition suivie d'une phase d'excitation, alors qu'avant l'helb il ne se produisait qu'une phase d'inhibition. Peu de temps après, l'Adr produit une phase d'inhibition plus intense qu'avant l'helb. On interprète cette expérience de la manière suivante:
Dans une première et courte phase, l'helborside a exagéré la RS-mim vis-à-vis de l'Adr plus que la RP-mim vis-à-vis de l'Ach et, d'amph P (comme elle l'était en *a*), la dose de 0,5 γ d'Adr est devenue amph S (*c*). Dans une seconde phase, l'helb. a exagéré la RP-

mim-Ach plus que la RS-mim-Sy et l'action P-mim de l'Ach, dont la libération est provoquée par l'Adr, a prédominé l'action S-mim de l'Adr, plus qu'avant l'helborside.

c) On ajoute encore 1: 10 d'helborside qui s'accumule à la pemière dose. Il se produit un blocage du cœur qui disparait à la suite de l'atropine.

Résumé

1. Action inotrope négative de la première dose d'helborside.
2. Action favorisante de l'helborside, tantôt vis-à-vis de l'Adr, tantôt vis-à-vis de l'Ach.
3. Action dromotrope négative de l'helborside.

Fig. 25. — *(29e expérience).* Cœur isolé de grenouille. Ringer.

a) Le KCl et l'Ach produisent une inhibition.

b) Helborside.

c) Après l'helb., l'Ach et le KCl produisent une inhibition beaucoup plus intense.

d) Après l'helb., le $CaCl_2$ inverse son action et devient inhibiteur du cœur: l'helborside favorise, dans cette expérience, l'action du KCl plus que celle du $CaCl_2$ et l'action inhibitrice du $CaCl_2$ est due au KCl dont l'intervention est provoquée par le $CaCl_2$.

e) On ajoute une nouvelle dose d'helborside qui s'additionne à la dose précédente.

f) Après cette nouvelle dose, l'Ach provoque une inhibition encore plus intense qu'après la première.

Cette expérience prouve qu'à cette dose, l'helborside favorise le KCl plus que le $CaCl_2$ et l'Ach plus que la Sy, et que l'action inhibitrice de l'Helborside, que l'on remarque dans les expériences *b* et *c*, est due à l'action favorisante du médicament sur les médiateurs chimiques et les ions, prédominant l'action des facteurs inhibiteurs.

Fig. 26. — *(31e expérience).* Cœur isolé de grenouille. Ringer.

a, b, c) 0,1 γ d'Ach produit une excitation (action amph S). 1 γ d'Ach produit une première phase d'inhibition suivie d'une excitation, 5 γ, une forte inhibition. En voici l'explication. Les effets de l'Ach sont amphomimétiques; les petites doses sont amphomimétiques a prédominance S (amph S) et excitent le cœur; des doses plus grandes sont amph P et inhibent cet organe. La dose intermédiaire produit un effet diphasique. Les effets excitateurs provoqués par l'Ach sont dus à la Sy, dont la libération est provoquée par l'Ach.

d, e, f, g) A cette dose (0,01) l'helborside augmente davantage la réactivité vis-à-vis de l'Ach et produit une inhibition (*d*). Après l'helborside, les doses d'Ach de 0,1 γ et de 1 γ, qui avant ce médicament étaient amph S (excitatrices), deviennent amph P (inhibitrices), parce que la réactivité vis-à-vis de l'Ach est élevée par l'helborside et l'action P-mim directe pe l'Ach l'emporte sur l'action S-mim de la Sy, dont la libération est provoquée par l'Ach.

Après l'helborside, la dose de 5 γ d'Ach provoque une inhibition beaucoup plus intense qu'avant ce médicament, toujours grâce à une élévation de la RP-mim vis-à-vis de l'Ach (*g*).

Fig. 27. — *(32e expérience).* Cœur isolé de grenouille. Ringer.

a) Le $CaCl_2$ produit une excitation et le KCl, une inhibition.

b) L'helborside élève le tonus de l'organe. Après l'helborside, le $CaCl_2$ exagère son action excitante et provoque l'arrêt systolique du cœur.

c et *d)* Après l'helborside, le KCl inverse son action et provoque un arrêt systolique du cœur, tout comme le $CaCl_2$.

En réalité, tant dans l'expérience au $CaCl_2$ que dans l'expérience au KCl, c'est toujours l'ion Ca qui provoque l'arrêt systolique de l'organe.

A cette dose (0,25), l'helborside favorise l'action de l'ion Ca plus que celle de l'ion K et l'action inversée du KCl est due à l'ion Ca dont l'intervention est provoquée par le KCl.

Fig. 28. — *(33e expérience).* Cœur isolé de grenouille. Ringer.

a et *b)* Le Ca excite légèrement et le K inhibe fortement le cœur.

c) Après l'helborside, qui augmente surtout les réactivités positives (comme celle pour le Ca), le $CaCl_2$ excite le cœur bien davantage.

d) Après l'helborside, l'action du K est inversée. (par l'ion Ca dont l'intervention est provoquée par le K) grâce au fait que l'helborside exagère surtout la réactivité vis-à-vis du Ca.

e) Le Ca excite. En pleine action du Ca, on ajoute du KCl: nouvelle excitation.

f) Après la quinine, qui supprime la réactivité vis-à-vis du Ca, le K redevient inhibiteur: la réactivité négative vis-à-vis du K est la seule qui persiste et l'ion K produit un effet exclusivement P-mim (inhibiteur).

Fig. 29. — (*35e expérience*). Cœur isolé de grenouille, traité préalablement à l'Helborside. Après l'helborside, le K aussi bien que le Ca arrêtent le cœur en systole.

Fig. 30. — (*26e expérience*). Coeur isolé de grenouife. Ringer.

a et *b*) Le K produit une inhibition et le $CaCl_2$, une excitatation. Après une dose de 0,6 cm^3 d'helborside, le Ca produit une excitation beaucoup plus intense et le K inverse son action, qui, d'inhibitrice, devient excitatrice. Le K et le Ca ont la même action après l'helb.: l'action excitatrice du K est due à l'ion Ca dont l'intervention est déclenchée par le K. L'helb. augmente la réactivité du coeur davantage pour le Ca et l'action S-mim du Ca, dont l'intervention est provoquée par le K, l'emporte sur l'action P-mim propre du K.

Fig. 31. — (*37e expérience*). Coeur isolé de grenouille. Ringer.

a et *b)* Avant l'helborside, 0,0001 de K produisent une légère inhibition et 0,001 de Ca, une excitation.

c) On ajoute de l'helborside qui ne produit aucun effet visible.

d et *e)* Après l'helborside, l'action inhibitrice du K s'intensifie et l'action du Ca s'inverse: d'excitateur, il devient inhibiteur.

f) Cette action de l'helborside dure longtemps.

g et *h)* Elle commence à disparaître 2 heures après l'helborside: l'action inhibitrice du K est moins exagérée qu'avant et le Ca commence à devenir excitateur.

i et *j)* Mais une nouvelle dose d'helborside inverse de nouveau l'action du Ca.

Résumé

Sur le coeur et à cette dose, l'helborside favorise l'action du K plus que celle du Ca: l'action inhibitrice du K augmente et l'action excitatrice du Ca devient inhibitrice.

Cette inversion du Ca s'explique de la manière suivante: l'helb. exagérant la RP-mim-K plus que la RS-mim-Ca, l'action P-mim du K prédomine l'action S-mim du Ca.

Fig. 32. — (*39e expérience*). Coeur isolé de grenouille. Ringer.

L'helborside exagère l'action de l'ion Ca et inverse celle de l'ion K. Il est remarquable que les médicaments digitaliques, à la même dose, essayée sur plusieurs exemplaires de coeur solé de grenouille, favorisent quelquefois les facteurs inhibiteurs plus que les facteurs excitateurs et d'autre fois les facteurs excitateurs plus que les facteurs inhibiteurs. C'est parce que les petites doses et les grandes doses ont une action inverse et que le rapport interréactionnel n'est pas le même sur tous les exemplaires (voir les études sur le RIR dans Etudes et Recherches de Physiologie Normale et Pathologique, vol. I).

Fig. 33. — (*40e expérience*). Coeur isolé de grenouille. Ringer.

Le coeur a été préalablement traité à l'helborside. Le Ca et le K sont les deux excitateurs (tracé A). Après la quinine (Q), qui ampêche l'action de l'ion Ca, tous les deux deviennent inhibiteurs. Le $CaCl_2$ devient inhibiteur par l'action de l'ion K, dont la libération est provoquée par l'ion Ca (tracé *B*). Lorsque l'action de la quinine a cessé et avant la disparition des effets de l'helborside, le Ca et le K redeviennent excitateurs (tracé *C*). Après une nouvelle dose de quinine, le Ca et le K redeviennent inhibiteurs (tracé *D*).

Fig. 34. — Les schémas de cette figure représentent l'influence des *petites doses* d'un médicament digitalique sur l'action de l'Ach, de l'Adr (Sy), de l'ion Ca et de l'ion K (action non spécifique). Pour simplifier le schéma, les Auteurs n'ont pris en considération que l'action sur la contractilité.

1-er schéma. L'Ach, à une dose amphomimétique à prédominance parasympathique (amph P), diminue la contractilité parce que, pour un rapport interréactionnel donné, son action propre, parasympathomimétique (P-mim), prédomine l'action sympathomimétique (S-mim) de la Sy dont la libération est provoquée par l'Ach. Une petite dose d'un médicament digitalique favorise l'action des facteurs inhibiteurs (Ach et K) plus que celle des facteurs excitateurs (Sy et Ca): d'où inhibition. Aprés cette action favorisante d'une petite dose d'un médicament digitalique, prédominant vis-à-vis des facteurs inhibiteurs, la même dose

d'Ach provoque une inhibition plus intense qu'avant le médicament digitalique. C'est qu'une petite dose d'un médicament digitalique augmente davantage les réactivités négatives (vis-à-vis de l'Ach et de l'ion K) et que les réactivités positives (vis-à-vis de la Sy et de l'ion Ca) et les réactivités négatives réagissent d'une manière plus intense à l'action inhibitrice (P-mim) de l'Ach. Les petites doses de médicament digitalique abaissent le rapport interréactionnel.

2ᵉ *schéma.* L'Adr, à une dose amphomimétique à prédominance sympathique (amph S), augmente la contractilité parce que, pour un rapport interréactionnel (RIR) donné, l'action S-mim de l'Adr prédomine l'action P-mim de l'Ach, dont la libération est provoquée par l'Adr. Une petite dose d'un médicament digitalique produit une inhibition (voir l'explication dans le schéma 1). Après cette petite dose d'un médicament digitalique qui favorise davantage les facteurs inhibiteurs, l'Adr inverse son action et devient inhibitrice (d'amph S elle devient amph. P) parce que les médicaments digitaliques, à petites doses, favorisent davantage l'action des facteurs inhibiteurs (Ach et K) et que l'action P-mim de l'Ach, dont la libération est provoquée par l'Adr, devient plus intense que l'action S-mim propre de l'Adr (la prédominance s'inverse parce que les médicaments digitaliques augmentent davantage la réactivité vis-à-vis de l'Ach). Les petites doses de médicaments digitaliques abaissent le RIR de la cellule effectrice.

3ᵉ *schéma.* Le KCL, à une dose amphomimétique à prédominance parasympathique (amph P), diminue la contractilité parce que, pour un rapport interréactionnel donné, l'action P-mim de l'ion K prédomine l'action S-mim de l'ion Ca, dont l'intervention est provoquée par l'ion K.

Une petite dose de médicament digitalique produit une inhibition (voir l'explication plus haut). Après cette petite dose d'un médicament digitalique, qui favorise davantage l'action des facteurs inhibiteurs (Ach et K), la même dose de KCl produit une inhibition plus intense qu'avant cette préparation. C'est qu'une petite dose d'un médicament digitalique augmente plus les R— que les R+ et la R— réagit davantage vis-à-vis de l'action inhibitrice (P-mim) de l'ion K. Les petites doses d'un médicament digitalique abaissent le rapport interréactionnel (RIR).

4ᵉ *schéma.* Le $CaCL_2$ à une dose amphomimétique à prédominance sympathique (amph S) augmente la contractilité, parce que pour un raport interréactionnel donné, l'action S-mim de l'ion Ca prédomine l'action P-mim de l'ion K, dont l'intervention est provoquée par l'ion Ca. Une petite dose d'un médicament digitalique produit une inhibition (voir l'explication plus haut). Après cette petite dose d'un médicament digitalique qui favorise davantage l'action des facteurs inhibiteurs (Ach et K), la même dose de $CaCL_2$ inverse son action: d'excitatrice (amph S) elle devient inhibitrice (amph P). C'est qu'une petite dose d'un médicament digitalique augmente les R— plus que les R+ et favorise les facteurs inhibiteurs plus que les facteurs excitateurs. Les petites doses d'un médicament digitalique abaissent le rapport interréactionnel (RIR).

Fig. 35. — Les schémas de la figure 35 représentent *l'influence des médicaments digitaliques, à une dose thérapeutique, sur l'action de l'Ach, de l'Adr (Sy), de l'ion K et de l'ion Ca (action non spécifique) en ce qui concerne la contractilité.*

Les médicaments à dose thérapeutique élèvent le rapport interréactionnel (RIR).

1ᵉʳ *schéma.* L'Ach, à une dose amphomimétique à prédominance P (amph P), diminue la contractilité parce que pour un rapport interréactionnel donné, son action P-mim propre prédomine l'action S-mim de la Sy dont la libération est provoquée par l'Ach.

Une dose thérapeutique d'un medicament digitalique augmente la contractilité parce que, à cette dose, les médicaments digitaliques favorisent l'action des facteurs excitateurs (Sy et Ca) plus que celle des facteurs inhibiteurs (Ach et K). Après cette action favorisante, prédominante vis-à-vis des facteurs excitateurs, l'Ach, à la même dose, inverse son action: d'inhibitrice (amph P) elle devient excitatrice (amph S). C'est parce qu'une dose thérapeutique augmente plus les R+ que les R— et la R+ réagit davantage à l'action S-mim de la Sy, dont la libération est provoquée par l'Ach. Les doses thérapeutiques des médicaments digitaliques augmentent le rapport interréactionnel.

2ᵉ *schéma.* L'Adr, à une dose amphomimétique à prédominance S (amph S), augmente la contractilité parce qu'avec un rapport interréactionnel donné, son action propre (S-mim) prédomine l'action parasympathomimétique (inhibitrice) de l'Ach, dont la libération est provoquée par l'Adr. Une dose thérapeutique d'un médicament digitalique augmente la

contractilité (voir l'explication plus haut). Après le médicament digitalique, la même dose d'Adr provoque une augmentation plus intense de la contractilité, parce que ces doses de médicament digitalique augmentent plus les R+que les R— et la R+réagit davantage à l'action sympathomimétique (S-mim) propre de l'Adr. Les doses thérapeutiques des médicaments digitaliques augmentent le rapport interréactionnel (RIR).

3e schèma. Le KCL, à une dose amphomimétique à prédominance parasympathique (amph P), produit une inhibition de la contractilité parce qu'avec un rapport interréactionnel donné, son action propre (P-mim) prédomine l'action sympathomimétique (S-mim) de l'ion Ca, dont le K provoque l'intervention. Une dose thérapeutique d'un médicament digitalique augmente la contractilité (voir l'explication plus haut). Après cette dose d'un médicament digitalique, l'ion K inverse son action: d'inhibiteur (amph P), il devient excitateur. C'est parce u'a cette dose, les médicaments digitaliques augmentent la R+ vis-à-vis de l'ion Ca plus que la R—vis-à-vis de l'ion K et l'action sympathomimétique (S-mim) de l'ion Ca, dont l'intervention est provoquée par l'ion K, prédomine l'action parasympathomimétique (P-mim) propre de l'ion K. Les médicaments digitaliques à la dose thérapeutique augmentent le rapport interréactionnel (RIR).

4e schéma. Le $CaCl_2$, à une dose amphomimétique à prédominance sympathique (amphS), augmente la contractilité, parce qu'avec un rapport interréactionnel donné, son action propre (S-mim) prédomine l'action parasympathomimétique (P-mim) de l'ion K, dont l'intervention est provoqué par l'ion Ca. Une dose thérapeutique d'un médicament digitalique augmente la contractilité (voir l'explication plus haut). Après cette dose d'un médicament dig talique, l'ion Ca, à la même dose, augmente la contractilité plus qu'avant le médicament digitalique, parce que ce dernier augmente la R+vis-à-vis de l'ion Ca plus que la R— vis-à-vis de l'ion K et l'action sympathomimétique (S-mim) de l'ion Ca devient plus intense. Les médicaments digitaliques à la dose thérapeutique augmentent le rapport interréactionnel (RIR).

Fig. 36. — Les schémas de la figure 36 montrent, sur le tracé supérieur, l'action chronotrope positive des petites doses et chronotrope négative, des doses thérapeutiques d'un médicament digitalique, et, sur le tracé inférieur, l'action inotrope négative des petites doses et inotrope positive des doses thérapeutiques.

Pour simplifier le schéma, les Auteurs n'ont pris en considération qu'une des propriétés de la fibre embryonnaire (automaticité) et l'une des propriétés de la fibre adulte (contractilité). En réalité, les petites doses sont chronodromotropes positives et bathmotono-inotropes négatives. Les petites doses favorisent, sur le myocarde embryonnaire, les facteurs excitateurs (Sy et Ca) plus que les facteurs inhibiteurs (Ach et K) et sur la fibre adulte, les facteurs inhibiteurs (Ach et K) plus que les facteurs excitateurs (Sy et Ca).

Fig. 37.— Les schémas de la figure 37 montrent l'action inverse des doses sous-thérapeutiques et des doses thérapeutiques des médicaments digitaliques.

Il faut considérer, dans l'action des médicaments digitaliques, deux actions inverses: *a)* l'action inverse des petites doses et des grandes doses sur toutes les propriétés fondamentales du myocarde, et *b)* pour la même dose (petite dose ou dose thérapeutique), l'action inverse sur la fibre adulte (dont dépendent l'excitabilité, la tonicité et la contractilité) et sur la fibre embryonnaire (dont dépendent l'automaticité et la conductibilité). Dans les deux schémas, le trait plein représente l'in luence favorisante des différentes doses de médicament digitalique de plus en plus grandes (de gauche à droite) vis-à-vis des facteurs excitateurs du coeur (Sy et Ca) et la ligne pointillée, l'influence favorisante des médicaments digitaliques sur les facteurs inhibiteurs du coeur (Ach et K). Dans le tracé supérieur, qui représente l'influence favorisante des médicaments digitaliques sur l'automaticité et la conductibilité (fibre embryonnaire), le trait plein, qui représente l'action favorisante des doses croissantes de médicament digitalique sur les facteurs excitateurs, commence plus haut et monte plus lentement: le trait pointillé, qui représente l'action favorisante des médicaments digitaliques sur les facteurs inhibiteurs, commence plus bas et monte plus vite. Les deux lignes s'entrecroisent en un point qui représente le point neutre (N) et qui correspond à une doses qui favorise à un égal degré les deux catégories de forces. Les doses situées à gauche du point N sont excitatrices sur la fibre embryonnaire (augmentent l'automaticité et la conductibilité) parce qu'elles favorisent l'action des facteurs excitateurs plus que celle des facteurs inhibiteurs; les doses situées à droite du point neutre (N) sont inhibitrices (diminuent l'excitabilité, la tonicité et la contractilité) parce qu'elles favorisent l'action des facteurs inhibiteurs plus que celle des facteurs

excitateurs. Les doses situées à gauche du point neutre (N) sont les doses sous-thérapeutiques et les doses situées à droite de ce point sont les doses thérapeutiques.

Dans le tracé inférieur, qui représente l'influence des médicaments digitaliques sur l'excitabilité, la tonicité et la contractilité (fibre adulte du myocarde), le trait plein qui représente l'action favorisante des doses de plus en plus grandes de médicament digitalique sur les facteurs excitateurs, commence plus bas et monte plus rapidement, et le trait pointillé, qui représente l'action favorisante de médicaments digitaliques sur les facteurs inhibiteurs, commence plus haut et monte plus lentement. Les deux lignes s'entrecroisent en un point qui représente le point neutre (N) et qui correspond à une dose qui favorise à un égal degré les deux catégories de facteurs. Les doses situées à gauche du point neutre (N) sont inhibitrices sur la fibre adulte (diminuent l'excitabilité, la tonicité et la contractilité), parce qu'elles favorisent l'action des facteurs inhibiteurs plus que celle des facteurs excitateurs; les doses situées à droite du point neutre (N) sont excitatrices (augmentent l'excitabilité, la tonicité et la contractilité) parce qu'elles favorisent, sur la fibre adulte, les facteurs excitateurs plus que les facteurs inhibiteurs.

Fig. 38. — (*41e expérience*). Coeur isolé de grenouille. Ringer.

0,1,γ d'Ach produit une inhibition.

1 cm d'infusion de digitale à 1/1 produit une première phase d'inhibition, suivie d'une phase d'augmentation persistante de la contractilité cardiaque.

Après la digitale, 0,1γ d'Ach produit un effet inhibiteur beaucoup plus prolongé qu'avant la digitale.

1 cm de digitale à 1/1 arrête le coeur en systole. Après la digitale 0, 1γ d'Ach produit une inhibition de plus longue duré; bloc auriculo-ventriculaire et un ralentissement sinusal;

La digitale favorise l'action inotrope, chronotrope et dromotrope négative de l'Ach.

Fig. 39.— (*42e expérience*). Coeur isolé de grenouille. Ringer.

0,1γ d'Ach: inhibition. 1 cm^3 d'infusion de digitale à 1/10 produit une première phase d'inhibition suivie d'un effet tono-inotrope positif. Après cette dose de digitale, l'action de 0,1γ d'Ach est plus faible. Une plus forte dose d'infusion de digitale ($2 \times 1\ cm^3$) a une action favorisante vis-à-vis de l'Adr. L'action favorisante vis-à-vis de l'Ach est tardive; au début, l'infusion digitalique empêche l'action de l'Ach. Il est possible que l'action empêchante initiale de l'infusion de digitale soit due à des substances contenues dans l'infusion, substances autres que les glucosides digitaliques.

Fig 40.—(*44e expérience*). Coeur isolé de grenouille. Ringer.

0,01 γ d Adr augmente l'amplitude systolique et diastolique de la contraction cardiaque. Après 1 cm^3 d'infusion de digitale à 1/50, la même dose d'Adr provoque un phénomène semblable, mais moins intense.

Après 2 cm^2 d'insfuion de digitale à 1/50, le phénomène produit par l'Adr est encore plus faible. Après 1 cm^3 d'infusion de digitale à 1/5, 0,01 γ, 0,1γ, 0,2 γ d'Adr ne produisent plus aucun effet.

Résumé

Dans cette expérience l'infusion de digitale empêche l'action de l'adrénaline. Cette action n'est pas due aux glucosides actifs (qui favorisent l'action de l'Ach), mais à des substances étrangères, contenues dans l'infusion, dont l'action est antagoniste de celle des glucosides actifs.

Fig. 41, 42, 43, et 44.— (*46e expérience*). Coeur isolé de grenouille. Ringer.

Tracé 1 — 0,0025 de K produisent une inhibition. 1 cm^3 d'infusion de digitale à 1/2 élève le tonus. Après la digitale, la même dose de K élève le tonus.

Tracé 2 — 1 cm^3 d'infusion de digitale à 1/2 élève le tonus. Après la digitale, le K élève le tonus plus qu'avant.

Tracé 3 — Après deux doses d'infusion de digitale à 1/2, le KCl arrête le ventricule en systole.

Tracé 4 — Le Ca a un effet systolique semblable à l'effet produit par le K.

Tracé 5 — 1 cm d'infusion de digitale à 1/1 arrête le coeur en systole.

Tracé 6 — Après la digitale, le K arrête la coeur en systole.

Tracé 7 — 0,0015 de Ca ont la même action systolique que le K.

Tracé 8—Après un certain temps, l'action des glucosides digitaliques contenus dans l'infusion diminue et le K devient inhibiteur. Mais après une nouvelle dose d'infusion de digitale, le K arrête le coeur en systole.

Tracés 9 et *10*. — On répète l'expérience. L'effet de la digitale disparaît et le K arrête le cœur en diastole.

Tracés 11 et *12*. — Le cœur est traité à la strophantine; l'action du K est inverse (action systolique).

Tracé 13. — L'action de la strophantine, tout comme celle de la digitale, est passagère: au bout d'un certain temps, le K arrête le cœur en diastole.

Trace 14. — Après une nouvelle dose de strophantine, le K arrête le cœur en systole.

Résumé

Les glucosides digitaliques contenus dans l'infusion de digitale inversent l'action de l'ion K, qui d'inhibitrice, devient excitatrice. Les glucosides actifs digitaliques élèvent la réactivité S-mim vis-à-vis du Ca plus que la réactivite P-mim vis-à-vis du K. En conséquence l'action S-mim de l'ion Ca, dont l'intervention est provoquée par le K, dépasse l'action P-mim de l'ion K. L'ion K devient excitateur et produit, après la digitale, l'arrêt en systole, tout comme le Ca.

L'inversion de l'action de l'ion K est, d'après Danielopolu, caractéristique des médicaments digitaliques. On a remarqué un phénomène semblable pour l'adonidine et la convallamarine, mais avec ces médicaments, le phénomène est très faible et bien plus transitoire qu'avec la digitale, les strophantines et l'helborside.

Fig. 45. — *(48e expérience)*. Cœur isolé de grenouille. Ringer.

La dose de 2 γ de périplocine ne produit aucun effet. La dose de 20 γ produit une légère élévation du tonus. Les doses de 100 γ, 200 γ, 200 γ et 200 γ ajoutées successivement produisent une élévation du tonus de plus en plus prononcée. Il s'agit d'un phénomène d'addition.

A un moment donné, le ventricule s'arrête en diastole et l'oreillette ne se contracte plus. A l'excitation mécanique du ventricule (pointe d'aiguille), le myocarde répond par une contraction.

Résumé

1. Action tonotrope positive.
2. Arrêt diastolique du ventricule et de l'oreillette (le ventricule est excitable par des moyens mécaniques).

Fig. 46. — *(49e expérience)*. Cœur isolé de grenouille. Ringer.

0,005 γ d'Ach produisent une inhibition.

5 γ de périplocine produisent une augmentation considérable de l'amplitude des contractions cardiaques. Après la périplocine, 0,005 γ d'Ach produisent une inhibition plus intense qu'avant.

On ajoute 20 γ de périplocine qui augmente encore davantage la contractilité. Après cette seconde dose de périplocine, l'Ach produit le même effet inhibiteur qu'après la première dose.

Après une grande dose de périplocine (200 γ), la contractilité aussi bien que le tonus s'élèvent. Des doses successives de 0,005 γ d'Ach, ajoutées à différents intervalles, produisent une inhibition de plus en plus marquée.

On constate qu'après chaque dose de 0,005 γ d'Ach, la contractilité ne revient pas à son point initial.

Après une nouvelle dose de périplocine (200 γ) il se produit une nouvelle élévation du tonus et de la contractilité. Après cette dose de périplocine, 0,05 γ d'Ach produisent une inhibition intense et de longue durée.

Résumé

1. Action inotrope et tonotrope positive de la périplocine.
2. Influence favorisante de la périplocine vis-à-vis de l'Ach.

Fig. 47. — *(50e expérience)*. Cœur isolé de grenouille. Ringer.

0,1 γ d'Ach produit une inhibition. 40 γ de périplocine augmentent considérablement l'amplitude systolique et diastolique de la contractilité cardiaque. Après la périplocine,

la même dose (0,1 γ) d'Ach, produit une action inhibitrice plus intense (tenant compte du fait que le degré d'amplitude de la contraction dont part l'action inhibitrice de l'Ach est plus élevé).

200 γ de périplocine augment l'amplitude systolique et élèvent la ligne du tonus. Action favorisante de la périplocine vis-à-vis de l'Ach.

On essaye ensuite la strophantine. 200 γ de strophantine élèvent légèrement le tonus et augmentent l'amplitude systolique.

Après la première dose de strophantine, l'action de l'Ach est plus intense. La deuxième dose de 200 γ de strophantine élève la ligne du tonus et l'amplitude systolique plus que la première dose de strophantine (accumulation), et favorise considérablement l'action inhibitrice de l'Ach.

Résumé

1. La dose de 40 γ de périplocine augmente l'amplitude systolique et diastolique. La dose de 200 γ élève le tonus.

2. Influence favorisante de la strophantine vis-à-vis de l'Ach, plus élevée que celle de la périplocine.

Fig. 48. — *(54e expérience).* Coeur isolé de grenouille. Ringer.

Action tono-inotrope positive de 500 γ, 0,001, 0,005 et 0,01 de $CaCl_2$.

400 γ de périplocine: action tono-inotrope positive. Action bathmotrope positive (rythme couplé). Une deuxième dose de 400 γ de périplocine élève le tonus et produit un rythme couplé.

Après la périplocine, le $CaCl_2$ inverse son action. L'amplitude diastolique de la contraction augmente de beaucoup.

400 γ de périplocine produisent une techyeardie sinusale et un rythme conplé. Après la périplocine le Ca Cl produit un efet inverse (inhibition).

400 γ de périplocine élèvent le tonus et provoquent un rythme couplé. Après la périplocine: action inversée du Ca. Ce phénomène dure encore une heure, intervalle après lequel le Ca reprend son action normale.

Résumé

1. Action tono-inobathmotrope positive de la périplocine.

2. Après la périplocine, l'ion Ca inverse son action grâce à l'action favorisante de la périplocine vis-à-vis de l'ion K. Dans notre expérience, cette action a duré une heure.

Fig. 49. — *(58e expérience).* Cœur isolé de grenouille. Ringer.

Les doses de 1 γ, 5 γ et 10 γ d'adonidine ont sur la contractilité une action diphasique. Après 10 γ, le cœur s'arrête en diastole, phénomène après lequel il se produit une augmentation de l'amplitude diastolique et systolique de la contraction. Ensuite, élévation du tonus.

Après 25 γ d'adonidine, augmentation de l'amplitude systolique et diastolique. Même effet pour 50 γ d'adonidine. Après 100 γ, augmentation de l'amplitude diastolique et systolique et ensuite élévation du tonus. Après 250 γ, 500 γ et 750 γ, le tonus s'élève et de nombreuses extrasystoles apparaissent.

Résumé

1. A petites doses, l'adonidine a une action tono-inotrope négative et, à fortes doses, une action tono-inotrope positive.

2. A faible dose, l'adonidine exagère l'excitabilité des centres hétérotopes (extrasystoles).

Fig. 50. — *(59e expérience).* Cœur isolé de grenouille. Ringer.

Une grande dose d'adonidine (0,002) arrête le cœur en systole, phénomène transitoire; le ventricule reprend ses contractions, s'arrête en diastole, reprend de nouveau ses contractions et s'arrête de nouveau en diastole.

Résumé

Les fortes doses d'adonidine provoquent un arrêt systolique (phénomène extrémement passager) puis un arrêt périodique en diastole.

Fig. 51. — *(60e expérience)*. Cœur isolé de grenouille. Ringer.

Les petites doses d'adonidine (1 γ) ont une légère action inotrope négative. Une dose intermédiaire (10 γ) est indifférente, et une plus grande dose (50 γ) a une action inotrope positive et chronotrope positive.

La dose de 500 γ d'adonidine élève le tonus. Après la dose de 750 γ: élévation prononcée du tonus avec ralentissement du rythme et diminution de la contractilité. Le rythme ralentit ensuite progressivement.

Après une autre dose de 750 γ d'adonidine, élévation du tonus, puis ralentissement très intense du rythme.

Résumé

1. Légère action inotrope négative des faibles doses et intense action inotrope négative des fortes doses d'adonidine.
2. Action chronotrope positive des doses moyennes et chronotrope négative des fortes doses.

Fig. 52. — *(61e expérience)*. Cœur isolé de grenouille. Ringer.

1 γ d'Ach: inhibition. Après deux doses de 50 γ d'adonidine, la contractilité augmente. L'action inotrope positive des doses de 100 et de 200 γ est plus faible. La dose de 0,002 d'adonidine élève le tonus, diminue l'amplitude des contractions et ralentit le rythme sinusal.

Après 50 γ d'adonidine, l'action de l'Ach est faible. Ensuite, l'action inhibitrice de l'Ach s'intensifie.

Résumé

Action inotrope positive des doses petites et moyennes. Action tonotrope positive et chronotrope négative des grandes doses. A forte dose, l'adonidine favorise l'action inotrope négative de l'Ach.

Fig. 53. — *(62e expérience)* Cœur isolé de grenouille. Ringer.

La dose de 100 γ d'adonidine élève légèrement le tonus. Elévation prononcée du tonus et extrasystoles après la deuxième dose de 100 γ (accumulation). Le tonus reste élevé et le rythme ralentit progressivement. Pendant ce temps, l'Adr, à la dose de 1 γ et même de 5 γ, 10 γ et 20 γ, n-a aucune action. L'atropine élève légèrement la contractilité, mais n'accélère pas le rythme. De temps en temps, le cœur s'arrête en diastole. Un rythme couplé et un rythme plus rare, par bloc A—V, apparaissent ensuite.

Après une nouvelle dose d'adonidine,1 γ d'Adr arrête le ventricule en diastole. Le ventricule est excitable par des moyens mécaniques.

Après deux doses de 0,001 d'adonidine, le tonus s'élève de beaucoup et la contractilité diminue. Ensuite, le tonus revient en partie à la normale et un rythme couplé et tri-couplé apparaît, après quoi, le cœur s'arrête en diastole.

Résumé

Action tono-bathmotrope positive et chrono-dromotrope négative des fortes doses d'adonidine. Après les grandes doses, le ventricule s'arrête de temps en temps en diastole. En pleine action des fortes doses d'adonidine, l'Adr n'a plus aucun effet ou arrête le ventricule en diastole. L'atropine n'accélère pas le rythme.

Fig. 54. — *(64e expérience)*. Coeur isolé de grenouille. Ringer.

0,0025 de K arrêtent le coeur en diastole. 500 γ de Ca ont une action tono-inotrope positive. 0,001 d'adonidine produit une élévation intense du tonus, une diminution de l'amplitude des contractions cardiaques et des extrasystoles.

Après l'adonidine, le Ca arrête le ventricule en diastole (l'oreillette continue à battre rythmiquement). Le ventricule reprend vite ses contractions qui sont plus rares.

L'action inhibitrice du K est plus intense après l'adonidine. Le phénomène disparaît rapidement, car le Ca reprend son action systolique.

Une nouvelle dose de 0,001 d'adonidine élève le tonus et provoque une tachycardie hétérotope. Après cette dose d'adonidine, le Ca provoque un ralentissement du rythme sinusal et des extrasystoles.

Après une nouvelle dose de 0,001 d'adonidine, on constate de nouveau des extrasystoles. Après cette dose, 500 γ de Ca arrêtent le coeur en diastole et ralentissent le rythme (l'oreillette continue à battre rythmiquement). Après la dernière dose de 500 γ de Ca, le ventricule aussi bien que l'oreillette s'arrêtent en diastole.

Résumé

1. L'adonidine a une action chronotrope et bathmotrope positive.
2. L'adonidine favorise l'action de l'ion K et l'action de l'ion Ca est inversée. Ce dernier phénomène se produit par l'intervention de l'ion K. L'adonidine augmente surtout la réactivité P-mim vis-à-vis de l'ion K. Grâce à ce fait, l'action P-mim de l'ion K, dont l'intervention est provoquée par l'ion Ca, dépasse l'action propre de l'ion Ca.

Fig. 55. — *(65e expérience).* Coeur isolé de grenouille. Ringer.
La dose de 500 γ de Ca a une action chronotrope positive. La dose de 0,001 d'adonidine a une action tono-inotrope positive.
Après deux doses de 0,001 d'adonidine, 500 γ de Ca inversent leur action et arrêtent le ventricule en diastole. Pendant ce temps, le ventricule est sensible à l'excitation mécanique.
Après une autre dose d'adonidine, 500 γ de Ca arrêtent le ventricule en diastole. Le K a la même action. Cette action est fort transitoire, peu après le Ca devient moins inhibiteur.

Résumé

Le Ca inverse son action après l'adonidine (explication à la légende de la figure précédente).

Fig. 56. 57, et 58. — *(67e expérience).* Coeur isolé de grenouille. Ringer.
0,0015 et 0,002 de K produisent une inhibition. Après 100 γ, 250 γ, 500 γ et 750 γ d'adonidine, l'action inhibitrice du K est plus intense.
Après deux doses de 0,002 d'adonidine, le K inverse son action qui, d'inhibitrice devient excitatrice (arrêt systolique du ventricule), mais ce phénomène est infiniment plus fugace que dans les expériences à la strophantine: très rapidement après, apparaît l'influence favorisante de l'ion K.
On répète les doses d'adonidine. Après l'adonidine, le K a tendance à arrêter le ventricule en systole, phénomène fort transitoire car, rapidement après, le K arrête le coeur en diastole.
Les grandes doses d'adonidine ralentissent le rythme sinusal, produisent un bloc A—V et provoquent l'apparition d'extrasystoles.

Résumé

1. Action tono-bathmotrope positive et chronodromotrope négative des grandes doses d'adonidine.
2. Influence favorisante sur l'action de l'ion K et, à très fortes doses, influence favorisante vis-à-vis de l'ion Ca, plus que vis-à-vis de l'ion K et inversion de l'action de l'ion K.

Fig. 59. — *(59e expérience).* Iléon isolé de lapin. Tyrode 38°. 1 γ d'Ach excite l'intestin.
L'adonidine excite l'intestin. Après l'adonidine, l'action de l'Ach est plus intense.

Fig. 60 — *(70e expérience).* Coeur isolé de grenouille. Ringer.
A faible dose, la convallamarine inhibe la contractilité. A plus fortes doses: effet diphasique: inhibition-excitation. Après une très forte dose: arrêt systolique du coeur.

Résumé

Action inotrope négative de la convallamarine à petite dose, tono-inotrope positive, à grandes doses. Avec une très forte dose, arrêt systolique.

Fig. 61. — *(71e expérience).* Coeur isolé de grenouille. Ringer.
0.001 de convallamarine élève le tonus et provoque des extrasystoles. A plus forte dose: arrêt systolique du ventricule. Pendant ce temps, le ventricule est insensible à l'excitation

mécanique (excitation aves une pointe ou par massage du coeur). A cette dose: action chronotrope négative.

Résumé

Action tonotrope et bathmotrope positive de la convallamarine. Action chronotrope négative des fortes doses.

Fig. 62. — *(72e expérience).* Coeur isolé de grenouille. Ringer.

Les très petites doses de convallamarine (1—5 γ) produisent une inhibition. Avec des doses moyennes (50—75 γ), l'inhibition est plus faible. Avec 150 γ, pas d'action sur la contractilité, mais ralentissement du rythme, puis arrêt diastolique. Avec 500 γ et 750 γ de convallamarine, le tonus s'élève et le rythme ralentit. De temps en temps, arrêt diastolique du ventricule.

Avec 0,001 de convallamarine: augmentation prononcée du tonus et ralentissement du rythme. Après trois doses de 0,001 de convallamarine, le coeur s'arrête en systole.

Résumé

Action inotrope négative des très petites doses de convallamarine.

Doses intermédiaires: indifférentes vis-à-vis de la contractilité, mais à action chronotrope négative.

Avec les fortes doses (proches de la dose toxique): action tonotrope positive et chronotrope négative, avec arrêt périodique en diastole.

Fig. 63. — *(73e expérience).* Coeur isolé de grenouille. Ringer.

La dose de 0,001 de convallamarine élève le tonus et provoque un bloc A—V. Le ventricule s'arrête en systole, puis reprend ses contractions qui deviennent plus rares. La bradycardie est sinusale mais ne disparaît pas après l'atropine, qui ralentit le rythme. La dose de 0,002 de convallamarine provoque de nouveau un bloc A—V et une élévation du tonus qui aboutit à un arrêt du ventricule en systole. L'oreillette a des contractions rythmiques.

Résumé

Action tonotrope positive et chronodromotrope négative avec les fortes doses (toxiques) de convallamarine. L'atropine ralentit le rythme, ce qui démontre que l'action chronodromotrope négative n'est pas due à une influence favorisante vis-à-vis de l'Ach, mais à l'action spécifique du médicament.

Fig. 64. — *(74e expérience).* Coeur isolé de grenouille. Ringer.

Les petites doses de convallamarine ralentissent le rythme. Les doses plus fortes élèvent le tonus et ralentissent le rythme encore davantage. Le coeur s'arrête de temps en temps en diastole. Avec de très fortes doses: arrêt systolique. Pendant l'arrêt diastolique, le ventricule répond à une excitation mécanique.

Résumé

Action chronotrope négative des petites doses. A très fortes doses, action tonotrope positive; à doses moyennes, action tonotrope positive et arrêt systolique.

Fig. 65. — *(75e expérience).* Coeur isolé de grenouille. Ringer.

0,001 γ d'Ach produit une inhibition. On traite le coeur 15 fois de suite avec 100 γ de convallamarine. Les doses s'accumulent et il se produit une augmentation progressive de la contractilité. A mesure que la contractilité augmente, l'action de l'Ach diminue.

Après 0,001 de convallamarine, le tonus et la contractilité augmentent. Après 0,004 de convallamarine, le coeur s'arrête en systole.

Résumé

La convallamarine s'accumule. Action tono-ionotrope positive. L'action inhibitrice de l'Ach n'apparaît plus après la convallamarine.

Fig. 66. — *(78e expérience).* Coeur isolé de grenouille. Ringer.

1 γ d'Adr produit une légère augmentation de la contractilité. 200 γ de convallamarine provoquent une légère augmentation de la contractilité. Après la Conv., 1 γ d'Adr produit une augmentation de la contractilité un peu plus intense qu-avant ce médicament. 500 γ de convallamarine élèvent le tonus et la contractilité. Après cette dose de convallamarine, 1 γ d'Adr n'a presque plus d'effet. Une nouvelle dose de 0,001 de convallamarine élève le tonus et ralentit le rythme. Après cette dose de convallamarine, 1 γ d'Adr arrête le coeur en diastole. Le ventricule demeure excitable par des moyens mécaniques.

Résumé

A faible dose, la convallamarine favorise davantage l'action de l'Adr, à grande dose, elle favorise davantage celle de l'Ach. Après les grandes doses, l'Adr devient inactive ou même arrête le coeur en diastole.

Fig. 67. — *(79e expérience).* Coeur isolé de grenouille. Ringer.

0,004 de convallamarine élèvent le tonus et provoquent des extrasystoles. Le coeur devient insensible à la dose énorme de 20 γ d'Adr. Une nouvelle dose de convallamarine (0,002) arrête le coeur en systole. Le ventricule reprend ensuite ses contractions qui sont plus faibles et rares.

Résumé

Action bathmo-tonotrope positive et chronotrope négative de grandes doses de convalamarine, doses proches de la dose toxique. A forte dose, la convallamarine rend le coeur insensible à l'Adr.

Fig. 68. — *(80e expérience).* Coeur isolé de grenouille. Ringer.

Action tonotrope positive des grandes doses de convallamarine. A ces doses, la convallamarine a également une action bathmotrope positive, comme le prouve le fait que, après la convallamarine, l'Adr produit des extrasystoles.

Fig. 69. — *(83e expérience).* Coeur isolé de grenouille. Ringer.

La convallamarine, en doses progressives, augmente la contractilité et, de ce fait, l'action inhibitrice du K est plus faible. On constate que la convallamarine à forte dose, favorise l'action inhibitrice du K. Bien que la contractilité et le tonus soient augmentées par la convallamarine, la dose de 500 γ de K qui, avant la convallamarine, produisait une inhibition très faible, arrête le coeur en diastole après 0,001 de convallamarine. Deux nouvelles doses de 0,001 de convallamarine arrêtent le ventricule en systole; l'oreillette continue ses contractions. Le ventricule revient rapidement au normal.

Résumé

La convallamarine s'accumule. Influence favorisante des fortes doses vis-à-vis de l'action inhibitrice du K.

Fig. 70. — *(85e expérience).* Cœur isolé de grenouille. Ringer.

Les doses de 100 γ, 250 γ, et 500 γ de Ca augmentent légèrement la contractilité, mais le tonus n'est pas modifié. Après 200 γ de convallamarine, la dose de 500 γ de Ca élève le tonus. Après une nouvelle dose de 200 γ de Conv., le Ca élève le tonus encore davantage. Après 0,001 de convallamarine, 500 γ de Ca élèvent le tonus d'une manière plus intense.

0,002 de convallamarine arrêtent le ventricule en systole. L'oreillette a des contractions rythmiques. Les contractions ventriculaires reprennent et le rythme ralentit.

Résumé

Action favorisante de la convallamarine vis-à-vis de l'ion Ca.

Fig. 71. — *(86e expérience).* Cœur isolé de grenouille. Ringer.

0,0015 de K arrêtent le cœur en diastole. Après 250 γ et 500 γ de convallamarine, l'arrêt diastolique, produit par la même dose de K, est de plus longue durée. Après 0,001 de

convallamarine, élévation accentuée du tonus et, après 0,0015 de conv., arrêt systolique du ventricule. Le cœur reprend ses contractions et un rythme couplé apparaît. Après cette dose de convallamarine, 0,0015 de K arrêtent le cœur en systole, mais le phénomène n'est pas complet et disparaît rapidement.

Résumé

Inversion de l'action du K par la convallamarine: phénomène peu intense et de très courte durée.

Fig. 72. — *(87e expérience)*. Cœur isolé de grenouille. Ringer.

0,001 de K produit une inhibition. 500 γ de Ca produisent une excitation. 500 γ de convallamarine ne produisent presque pas d'effet. 0,001 de K après la conv. produit une inhibition plus intense. Après une nouvelle dose de 500 γ de convallamarine, il se produit une légère élévation du tonus et de la contractilité.

La dose de 0,0015 de convallamarine élève beaucoup le tonus et, pour un instant, le cœur s'arrête en diastole. Après cette dose de Conv., le K provoque des extrasystoles.

La dose de 0,002 de convallamarine arrête le cœur en systole (phénomène réversible). Ensuite le cœur ralentit et s'arrête de temps à autre en diastole. Après cette nouvelle dose de convallamarine, 0,001 de K provoque, en premier lieu, une élévation du tonus (tendance à la systole) puis un long arrêt diastolique. 500 γ de Ca produisent un effet semblable: une première phase d'élévation du tonus (tendance à la systole) suivie du ralentissement du rythme.

Au bout de quelques minutes, 0,001 de K ne produit plus que quelques contractions hétérotopes, suivies d'arrêts diastoliques; l'effet favorisant de la Conv. vis-à-vis du Ca a rapidement disparu.

Après quelques autres minutes, l'effet favorisant vis-à-vis de l'ion K disparaît également: 500 γ de Ca ne produisent plus d'inhibition (et même une légère élévation du tonus) et 0,001 de K produit un arrêt diastolique de moindre durée.

Une nouvelle dose de 0,002 de convallamarine élève le tonus. Cette nouvelle dose favorise de nouveau l'action de l'ion K et le Ca produit un arrêt diastolique.

Au bout de 25 minutes, l'effet favorisant vis-à-vis de l'ion K décroît beaucoup, mais le Ca produit encore une légère inhibition. Le K produit une inhibition.

Ce n'est qu'après 20 autres minutes que 500 γ de Ca produisent une élévation du tonus (action normale) et 0,001 de K une inhibition.

Résumé

Influence favorisante de la convallamarine, surtout vis-à-vis de l'ion K, ce qui fait que le Ca inverse son action: d'excitateur, il devient inhibiteur.

Fig. 73. — *(89e expérience)*. Cœur isolé de grenouille. Ringer.

0,5 γ d'Ach produisent une inhibition. Après 100 γ de Kristall-violet, la même dose d'Ach produit une inhibition moins intense.

Après une nouvelle dose de 100 γ de Kristall-violet, l'inhibition produite par l'Ach est moins faible et après la troisième dose de 100 γ de Kristall-violet, encore moins faible.

L'action empêchante du Kristall-violet vis-à-vis de l'Ach est de peu de durée. En effet, si l'on ajoute dans la canule de Straub, 3 fois 5 γ d'Ach, l'action inhibitrice de cette substance est de plus en plus intense à mesure que l'on s'éloigne du moment où le Kristall-violet a été ajouté.

Fig. 74. — *(91e expérience)*. Cœur isolé de grenouille. Ringer.

a) 1 γ d'Adr: augmentation de l'amplitude.
b) 2×100 γ de violet de méthyle: légère et passagère augmentation du tonus.
c) 1 γ d'Adr: même effet qu'avant le violet de méthyle.
d) 300 γ de violet de méthyle: même effet qu'auparavant.
e et *f)* 1 γ d'Adr produit un effet de plus longue durée.

Résumé

Après le violet de méthyle, l'Adr. provoque une augmentation de l'amplitude de plus longue durée; le phénomene s'explique par l'action empêchante du violet de méthyle vis-à-vis de l'Ach.

Fig. 75. — *(94e expérience).* Coeur isolé de grenouille. Ringer. o.oo1 de Ca élève le tonus. Après loo γ de Kristall-violet la même dose de Ca élève le tonus pour une plus longue période; o,oo1 de Kristall-violet élève beaucoup le tonus, ce qui favorise encore plus l'action du Ca.

Résumé

Cette expérience démontre que le Kristall-violet favorise l'action de l'ion Ca. Il s'agit d'une intensification de la réactivité du myocarde vis-à-vis de l'ion Ca et non pas d'une action empêchante vis-à-vis de l'ion K.

Fig. 76. — *(95e expérience).* Cœur isolé de grenouille. Ringer.
0,001 de K: inhibition. 3×100 γ de violet de méthyle qui favorisent l'action inhibitrice du K. 200 γ du même favorisent encore plus l'action inhibitrice du K.

Résumé

Cette expérience démontre que, à certaine dose, le violet de méthyle favorise l'action de l'ion K.

Fig. 77. — *(96e expérience).* Cœur isolé de grenouille. Ringer.
500 γ de K produisent une inhibition. L'inhibition due à la même dose de K est beaucoup plus intense après le violet de méthyle.

Fig. 78. — *(98e expérience).* Cœur isolé de grenouille. Ringer.
0,0015 de K: inhibition très intense. Après le violet de méthyle, l'inhibition due à la même dose de K est beaucoup plus faible. L'action du violet de méthyle est fort transitoire. L'ion K reprend son action normale 13 minutes après le traitement du cœur au violet de méthyle. Une nouvelle dose de violet de méthyle empêche l'action du K.

Fig. 79. — *(99e expérience).* Iléon de lapin. Tyrode 38°.
10 γ d'Ach excitent. Le violet de méthyle inhibe et empêche l'action de l'Ach et de l'ion K.

Fig. 80. — *(100 expérience).* Iléon de lapin. Tyrode 38°.
Le violet de méthyle empêche l'action de l'Ach.

Fig. 81. — *(103e expérience).* Cœur isolé de grenouille. Ringer.
Action du $BaCl_2$ à la dose de 1 mg, 2 mg et 3 mg.
Augmentation progressive du tonus à mesure que l'on augmente la dose.

Fig. 82. — *(104e expérience).* Coeur isolé de grenouille. Ringer.
750 γ de Ba provoquent une hausse du tonus et des contractions ventriculaires rares et d'une plus longue durée. Pour chaque contraction ventriculaire, on compte deux contractions auriculaires: la 2e contraction auriculaire tombe en pleine systole ventriculaire et ne produit pas de contractions du ventricule (demi-rythme).
Le rythme auriculaire est régulier.

Résumé

Le Ba provoque un rythme: A 2: V 1, dû au prolongement de la contraction ventriculaire qui fait que la 2e onde auriculaire trouve le ventricule en état réfractaire. 0,5 γ d'Adr amènent la disparition du demi-rythme.

Fig. 83. — *(105e expérience).* Cœur isolé de grenouille. Ringer.
Le Ba (0,001) provoque une élévation du tonus et un allongement de la systole ventriculaire avec rythme A 2: V 1 (demi-rythme). Voir l'explication à la légende de la figure précedente. La hausse de la pression dans le liquide de perfusion (+) ramène le rythme à la normale (A1: V1).

Fig. 84. — *(106e expérience).* Cœur isolé de grenouille. Ringer.
Tracé 1. — 0,001 de Ba prolonge la durée de la systole ventriculaire et provoque ainsi un demi-rythme (A2: V1) que l'Ach fait disparaître.

Tracé 2. — Le Ba prolonge la durée de la systole ventriculaire et provoque ainsi un demi-rythme (A2: V1). Le Ca augmente l'amplitude de la contraction ventriculaire, qui présente un plateau mais ne fait pas disparaître le rythme A 2: V 1.

Tracé 3. — Le Ba prolonge la durée de la systole ventriculaire et provoque ainsi un rythme A2: V1, que l'Adr ne fait pas disparaître.

Tracé 4. — Rythme A2: V1 provoqué par le Ba, disparaissant après le K. Il se produit d'abord une inhibition de la contractilité. Les contractions du cœur reprennent ensuite avec un rythme normal (A1: V1).

Fig. 85. — *(107e expérience).* Cœur isolé de grenouille. Ringer.

Le Ba favorise l'action de l'ion Ca. Aprés le Ba, l'ion K produit un effet inhibiteur plus faible, grâce à l'action favorisante du Ba vis-à-vis du Ca (augmentation de la réactivité S-mim-Ca) qui fait que l'action S-mim de l'ion Ca, dont l'intervention est provoquée par l'ion K, est plus intense qu'avant le Ba et il en résulte que la diminution de l'action P-mim de l'ion K est plus faible.

Une dose plus forte arrête presque le ventricule en systole. Les contractions reprennent ensuite.

Le Ba excite les centres hétérotopes et provoque un rythme couplé.

Fig. 86. — *(114e expérience).* Coeur isolé de grenouille. Ringer.

La vératrine allonge la systole ventriculaire et provoque un demi-rythme (A 2: V 1). L'Ach fait disparaître le phénomène: le rythme revient à la normale (A 1: V 1).

Après une nouvelle dose de vératrine: arrêt systolique, presque complet, du ventricule avec demi-rythme (A 2: V 1).

L'adr ne fait pas disparaître le demi-rythme (A 2: V 1). L'Ach le fait disparaître et le rythme A 1: V 1 revient.

Fig. 87. — *(115e expérience).* Coeur isolé de grenouille. Ringer.

La vératrine prolonge la durée de la systole ventriculaire et fait apparaître le demi-rythme (A 2: V 1) par allongement de la phase réfractaire. L'Ach fait disparaître le phénomène. Ensuite, apparition d'un rythme alternant qui prouve que, pour certains faisceaux ventriculaires, la phase réfractaire prolongée persiste (due à l'effet de la vératrine).

Fig. 88. — *(117e expérience).* Coeur isolé de grenouille. Ringer.

Vitesse accélérée du cylindre.

a) Avant la vératrine, rythme normal (A 1: V 1).

b) Après 0,002 de vératrine, demi-rythme (A 2: V 1).

c) Après l'Ach (100 γ), le rythme revient à la normale (A 1: V 1).

Résumé

La vératrine élève le tonus et augmente les contractions ventriculaires. La conséquence est que chaque deuxième onde auriculaire qui arrive en pleine contraction ventriculaire, ne reçoit plus de réponse ventriculaire. D'où, demi-rythme (A 2: V 1).

Fig. 89. — *(118e expérience).* Coeur isolé de grenouille. Ringer.

Vitesse accélérée du cylindre.

Après trois doses de 500 γ de vératrine, la durée de la systole ventriculaire s'allonge mais il ne se produit pas de demi-rythme.

Après 0,002 de vératrine: demi-rythme (A 2: V 1). L'Ach le fait disparaître.

Résumé

La vératrine prolonge progressivement la durée de la systole ventriculaire. *Si cette dernière est suffisamment prolongée,* la deuxième contraction auriculaire arrive en pleine contraction du ventricule et il n'y a plus de réponse ventriculaire. L'effet en est le demi-rythme

Fig. 90. — *(119e expérience).* Coeur isolé de grenouille. Ringer.

La vératrine prolonge la durée de la systole ventriculaire et provoque le demi-rythme (A 2: V 1).

Le Ca augmente encore davantage la durée de la systole ventriculaire. Le demi-rythme persiste (A 2: V 1).

Immédiatement après le K, la contraction est inhibée et la durée de la systole ventriculaire diminue: le rythme normal reparaît (A 1: V 1).

Fig. 91. — *(120e expérience)*. Coeur isolé de grenouille. Ringer.

Influence favorisante de la vératrine sur l'action inhibitrice de l'ion K (à gauche: 500 γ de K avant la vératrine; à droite, 500 γ de K après la vératrine).

Fig. 92 et 93. — *(122e expérience)*. Coeur isolé de grenouille. Ringer.

La vératrine provoque les phénomènes suivants:

1. Augmentation de la contractilité.
2. Bloc A—V.
3. Prolongement de la durée de la systole ventriculaire et extrasystoles.
4. Prolongement de la systole ventriculaire et bloc A—V: il y a trois contractions auriculaires pour une contraction ventriculaire, la deuxième onde d'excitation auriculaire tombe en pleine contraction ventriculaire et la troisième contraction auriculaire tombe en pleine diastole, mais ne provoque pas de contraction ventriculaire par interruption de la conductibilité A—V.

Le rythme est de A 3: V 1 (fig. 92).

5. Prolongement de la durée de la contraction auriculaire avec rythme alternant (fig. 93).

Résumé

1. Action inotrope et tonotrope positive de la vératrine.
2. Action dromotrope négative.
3. Action bathmotrope positive sur les centres hétérotopes.
4. Phase réfractaire: prolongement. Il se produit un rythme A 2: V 1 par prolongement de la phase réfractaire ou un rythme A 3: V 1 par prolongement de la phase réfractaire, associée à un bloc A 2: V 1.

Fig. 94. — *(125e expérience)*. Coeur isolé de grenouille. Ringer.

Action inotrope positive de 10 γ d'Adr et inotrope négative de l'Ach (A et B).

Après 5 γ de vératrine (*C*) la même dose d'Adr produit une excitation un peu plus prolongée (*D*), alors que l'action de l'Ach est de plus courte durée (*E*).

Action inotrope positive de 50 γ de vératrine (*F*). Après cette dose, l'action inotrope positive de l'Adr plus faible (*G*). L'action de l'Ach est la même (*H*).

Action inotrope et tonotrope positive de la vératrine (*I*). Après cette dose de vératrine, l'action inotrope positive de l'Adr est encore plus faible (*L*) et l'action de l'Ach est de pluse courte duré (*M*).

Après une nouvelle dose de vératrine (*N*), l'Adr n'a plus acune action (*O*).

Résumé

Les doses suffisantes de vératrine empêchent légèrement l'action de l'Ach et complètement l'action de l'Adr. Mais, pour obtenir une influence empêchante sur l'action de l'Adr, il faut employer d'assez fortes doses. Au contraire, les faibles doses de vératrine favorisent l'action de l'Adr, comme l'ont démontré d'autres expériences.

Fig 95. — *(127e expérience)*. Coeur isolé de grenouille. Ringer.

Une grande dose de vératrine (0,001) prolonge la systole ventriculaire et arrête ensuite le ventricule en systole. L'oreillette continue à battre et ses oscillations s'inscrivent sur la courbe ventriculaire (*a*, *a*, *a*).

Fig. 96. — *(128e expérience)*. Coeur isolé de grenouille. Ringer.

Une grande dose de vératrine (0,002) augmente progressivement la longueur de la systole ventriculaire. Les contractions de l'oreillette continuent.

Fig. 97. — *(130e expérience)*. Coeur isolé de grenouille. Ringer.

La vératrine provoque, successivement, des extrasystoles, le phénomène de péristaltisme et celui de demi-rythme (A 2: V 1). L'Ach fait disparaître le demi-rythme.

Fig 98. — *(131e expérience).* Coeur isolé de grenouille. Ringer.
Demi-rythme provoqué par la vératrine (A 2: V 1). L'Adr ne fait pas disparaître le demi-rythme.

Fig. 99. — *(133e expérience).* Coeur isolé de grenouille. Ringer.
La vératrine favorise l'action de l'ion Ca.
A gauche: 0,005 de Ca, avant la vératrine; à droite, même dose de Ca après la vératrine.

Fig. 100. — *(134e expérience).* Coeur isolé de grenouille. Ringer.
La vératrine favorise l'action de l'Ach.

Fig. 101. — *(135e expérience).* Muscle abdominal de grenouille. Ringer.
0,001 de K ne produit pas de contractions.
1. — 0,01 de K produit une contraction. Après la vératrine, la contraction produite par la même dose de K est beaucoup plus intense.
2. — Après une nouvelle dose de vératrine, la contraction provoquée par la même dose de K est encore plus intense et plus prolongée.
3. — Après cette dose de vératrine, les doses de 0,001 de K et de 10 γ de K provoquent encore une contraction, alors qu'avant la vératrine le muscle était insensible à 0,001 de K.
4. — 0,002 de Ca provoquent, après la vératrine, une contraction suivie d'une phase d'inhibition et la dose de 0,01 de $CaCl_2$ produit une phase d'inhibition suivie de contractions. 10 γ d'Adr produisent une inhibition.
Sur un muscle non vératrinisé, l'ion Ca ne produit ni effet excitateur, ni inhibiteur. Sur le muscle non vératrinisé, le Ca n'est inhibiteur que s'il est appliqué en pleine contraction produite par le K. L'Adr ne produit aucun effet sur le muscle non vératrinisé.
Sur le muscle vératrinisé, le Ca produit. à faible dose une excitation et à forte dose,une inhibition. Une dose de 0,002 produit d'abord une contraction, puis une inhibition. La contraction est due à l'action amph P du Ca, à petite dose, et la phase d'inhibition, à l'action amph S de la dose totale. La dose de 0,01 de Ca produit une inhibition due à l'action amph S du Ca. Pendant le lavage de l'organe, qui enlève la plus grande partie de l'ion Ca, a lieu l'action des petites doses de Ca qui sont amph P, et le tonus du muscle augmente. L'Adr, ajoutée ensuite, décontracte le muscle.
La vératrine a la propriété de rendre actifs l'ion Ca et l'Adr, substances qui sont inactives sur le muscle de grenouille non vératrinisé. Après la vératrine, le muscle se conduit comme un muscle végétatif.

Résumé

1. Influence favorisante de la vératrine sur l'action de l'ion K.
2. Après la vératrine, le Ca et l'Adr qui ne produisent aucun effet sur le muscle non vératrinisé, agissent comme sur un muscle végétatif.

Fig. 102. — *(136e expérience).* Coeur isolé de grenouille. Ringer.
La vératrine provoque le demi-rythme (A 2: V 1). La quinine le fait disparaître et diminue la contractilité.

Fig. 103. — *(137e expérience).* Coeur isolé de grenouille. Ringer.
La vératrine provoque le demi-rythme (A 2: V 1). La quinine ne fait pas disparaître le demi-rythme, mais arrête le coeur en diastole.

BIBLIOGRAFIE

1. Abel J. J. u. Macht. D., J. Phk., 1911–1912, nr. 3, p. 319.
2. Abramovitsch S. J., ref. în Chemisches Zentralblatt, 1942.
3. Alcoock N. H. u. Mayer Hans, Arch. f. Phys., 1903.
4. Abramovici S. J., J. Farmacol., toxicol. SSSR, 1941, nr. 4.
5. Ch. Aubertin, Levy R. et Wester, ref. în Arch. mal. du cœur, 1932.
6. Braun L. u. Mayer W., Sitzungsber. d. Akad. d. Wiss., 1899, nr. 108, partea a III-a
7. Bubnott, D. Archiv f. Klin. Med., 1883.
8. Boer S. u. Fröhlich, Arch. f. exp. Pathol. u. Pharm., 1918.
9. Boehm R., Arch. f. d. ges. Physiol., 1872.
10. — Z. f. Biol., 1912.
11. Basacca Ottilio, Arch. d. Pharm. sper., 1930.
12. Berezanțev P. J., Ukrain. exper. med., 1937.
13. Buttner, Münch. Med. Woch., 1937.
14. Cushing A. R., *Text-book of Pharmacology and Therapy.* 1924.
15. Clark A. J., Proc. Roy. Soc. of Med., 1912, vol. 5, p. 181.
16. Charonat R. et Deglaude L., *Les critères de pureté de la digitaline cristallisée (Digitoxine).* Bull. Sc. Pharm., 1943.
17. Cloetta M., Arch. f. exp. Path. u. Pharm., 1926, p. 261.
18. Chen K. K., Anderson C. Robert a. Brown Robbins E., J. Am. Pharm. Ass., 1938, vol. 27.
19. Cihan J., D. Med. Woch., 1921.
20. Crassuri, D. Med. Woch., 1936.
21. Citron Julius, Med. Klinik., 1923, vol. 19, nr. 6, p. 170.
22. Dale H. H., Heart, 1909.
23. Danielopolu D., *Recherches sur l'action de la strophantine en injection intraveineuse dans les affections du coeur.* Arch. mal. du cœur, 1908, p. 624.
24. — *Tratamentul boalelor de inimă prin injecțiuni intra-venoase de strofantină.* Rev. Științ. Med., 1909, p. 416.
25. — *Action de la digitale sur le rythme alternant.* C. R. Soc. Biol., 1912, t. LXXIII, p. 341.
26. — *Rôle du pneumogastrique dans le ralentissement du rythme et dans le bigéminisme provoqué par la digitale au cours de l'arythmie complète (fibrillation auriculaire).* C. R. Soc. Biol., 1913, t. LXXIV, p. 971.

27. — *Recherches sur l'action de la digitale dans le rythme alternant.* Arch. mal. du cœur, 1913, vol. 6, nr. 11, p. 689.
28. — *Action hypotensive de la digitale, seule ou associée à la physostigmine, chez les hypertendus.* C. R. Soc. Biol., 1916, t. LXXIX, p. 445.
29. — *L'angine de poitrine est un phénomène de fatigue myocardique. Action favorable de la digitale.* C. R. Soc. Biol., 1916, t. LXXIX, p. 448.
30. — *Action de la digitale sur la tension artérielle chez les hypertendus.* Arch. mal. du cœur, mai 1917.
31. — *Troubles cardio-vasculaires dans le typhus exanthématique. Action de la digitale. Traitement à la strophantine.* Bull. du front russo-roumain, Iaşi, 1917—1918 şi Arch. mal. du cœur, decembrie 1917.
32. — *Tachycardie paroxystique provoquée chez l'homme par la digitale et la strophantine. Action dissociée et action inversée de ces médicaments,* vol. 15, nr. 8, p. 537.
33. — *Action comparée de la digitale et des strophantines.* Presse méd., 1923, nr. 24.
34. Danielopolu D. et Proca G. G., *Recherches sur le rythme atrio-ventriculaire chez l'homme. II. Bradycardie atrio-ventriculaire transformée provisoirement en flutter. Action du vague, de la compression oculaire, de la digitale, de l'adrénaline, de l'effort, de la respiration et de la déglutition sur la bradycardie atrio-ventriculaire.* Arch. mal. du cœur, aprilie, 1926, vol. 4, p. 225.
35. Danielopolu D. et Marcou I., *Sur le traitement d'urgence du collapsus aigute de la syncope cardiaque.* Acad. de Méd. de Paris, 1939.
36. — *Sur la réanimation du coeur par l'injection intracardiaque à l'adrénaline. Procédé à l'adrénaline — atropine — strophantine.* Presse méd., 5 ianuarie 1940.
37. — *Méthode à l'atradréno-strophantine pour la réanimation du coeur.* Acad. Méd. Roum. şi Probleme de Medicină de Război, 1940.
38. Danielopolu D., *Le mécanisme de la mort subite par la strophantine. Méthode strophantino-atropinique.* Acad. Méd. Roum., 1944.
39. — *Rôle des médiateurs chimiques dans l'action de la digitale et de la strophantine.* Presse méd., 1943.
40. — *Identität der anaph. Phänomene mit Acetylcholinischok. Begünstigende Wirkung des Physostigmins und Strophantins; hemmende Wirkung des Atropins.* Wien, Kl. Woch., 1943.
41. — *Beeinflussung des paraphylactischen Acetylcholinischock. Begünstigende Wirkung des Physostigmins und Strophantins; hemmende Wirkung des Atropins.* Wien. Kl. Woch., 1943.
42. — *Die intrakardiale Verabreichung von Atradreno-strophantin zur Wiederbelebung des Herzens.* Arch. f. Kreislauf., 1943.
43. Danielopolu D., Popescu M. et Mezincescu Ed., *Action inactivante de la strophantine sur la cholinestérase.* Acad. Méd. Roum., 1944.
44. — *Action favorisante de la strophantine sur la cholinesthérase,* Acad. Méd. Roum., 1944.
45. Danielopolu D., *A propos du rôle de l'acétylcholine et de la sympathine dans l'action de la digitale et de la strophantine.* Presse méd., 1944.
46. Danielopolu D., Popescu M. u. Mezincescu Ed., *Neue Auffassung über den Wirkungsmechanismus der Arzneimittel der Digitalisgruppe. Inactivier. Wirk. des Stroph. auf die Cholinest.* Mem. I. Arch. f. Kreislauf, 1944.
47. — Idem, *Adrenosekr. Wirk. des Stroph.,* Mem. II. Arch. f. Kreislauf., 1944.

48. Danielopolu D., Popescu M et Mezincescu Ed., *Action inactivante de la strophantine sur la cholinestérase.* Soc. Biol., Paris, 1944.

49. Danielopolu D. et Proca G. G., *Action anti-acétylcholinolytique et anti-adrénolytique de la strophantine.* Acad. Méd. Roum., 1946.

50. Danielopolu D., Popescu M. et Popa Gr. Gr., *Action of the drugs on the cholinesterase and on the adrenolytic factors. Inactivity action of eserine, strophantine and Vit. C on cholinesterase and on the adrenolytics factors.* Acta Medica Pharmacologica, Stockholm, 1947.

51. Danielopolu D., *La digitale et les strophantines considérées comme médicaments favorisants des médiateurs chimiques. Leur action sur le myocarde normal dans l'insuffisance myocardique et dans les maladies autres que celles de l'appareil circulatoire.* Cardiologie, Zürich, 1946.

52. — *La digitale considérée comme médicament végétatif.* Presse méd., 1947.

53. — *Efficacité et tolérance aux médicaments digitaliques selon la concentration en sympathine et en Ach de l'organisme.* Soc. Fr. de Cardiol., 1947.

54. — *La digitale considérée comme médicament végétatif.* Presse méd., 1948.

55. — *Efficacité et tolérance aux médicaments digitaliques, selon la concentration en sympathine et Ach de l'organisme.* Soc. Fr. de Cardiol., 1948.

56. Danielopolu D., *L'action non spécifique des médicaments digitaliques. Déductions thérapeutiques.* Ars Medici, Basel, 1948.

57. Danielopolu D., Fotino Ş. şi Paţac M., *Cercetări privitoare la acţiunea veratrinei, sărurilor de bariu şi medicamentelor digitalice asupra fazei refractare a miocardului. Acţiunea acetilcolinei, adrenalinei, calciului, potasiului asupra semi-ritmului (Halbrhythmus) provocat de aceste medicamente.* Bul. Ştiinţ. Acad. R.P.R., Seria: Ştiinţe med., t. II, nr. 4, aprilie 1950, p. 259.

58. Danielopolu D et Popa Gr. Gr., *Influenţa favorizantă a strofantinei asupra acţiunii ionului K. Caracteristicele acţiunii medicamentelor digitalice.* Bul. ştiinţ. Acad. R.P.R., Seria B, t. I, nr. 2, ianuarie 1949, p. 167.

59. Danielopolu D. şi Simionescu S., *Inversarea acţiunii strofantinei prin cafeină. Deducţiuni terapeutice.* Bul. ştiinţ. Acad. R.P.R., Seria B., t. I, nr. 1, noiembrie-decembrie 1948, p. 37.

60. Danielopolu D., Bruckner I. şi Simionescu S., *Influenţa ezerinei, strofantinei, adrenalinei şi atropinei asupra şocului parafilactic (anafilactic) provocat pe organul izolat (ileon terminal de cobai).* Bul. ştiinţ. Acad. R.P.R. Seria B, t. I, Nr. 3, februarie 1950, p. 259.

61. Danielopolu D., Simionescu Silvia, Simionescu-Paţac Maria, Fotino Şerban şi Corneanu Maria, *Cercetări de farmacodinamie nespecifică asupra substanţelor considerate ca avînd o acţiune digitalică.* I. *Cercetări de farmacodinamie nespecifică asupra glucosizilor activi ai digitalei, strofantinelor şi hellebrinei.* Anal. Acad. R.P.R., Seria: Ştiinţe med., t. II, Mem. nr. 16, p. 375.

62. Danielopolu D., Simionescu-Paţac Maria, Fotino Şerban şi Corneanu Maria, *Cercetări de farmacodinamie nespecifică asupra substanţelor considerate ca avînd o acţiune digitalică.* IV. *Cercetări de farmacodinamie nespecifică asupra acţiunii violetului de metil , kristall-violetului, sărurilor de de Ba şi veratrinei.* Anal. Acad. R.P.R., Seria: Ştiinţe med., t. II, Mem. nr. 16, p. 410.

63. Danielopolu D., Simionescu Silvia, Simionescu-Paţac Maria, Fotino Şerban şi Corneanu Maria, *Cercetări de farmacodinamie nespecifică asupra substanţelor considerate ca avînd o acţiune digitalică. V. Ce trebuie să numim «Medicamente digitalice». Deducţiuni terapeutice.* Anal. Acad. R.P.R., Seria: Ştiinţe med., t. II, Mem. nr. 16, p. 415.
64. Danielopolu D., Fotino Şerban şi Simionescu-Paţac Maria, *Cercetări privitoare la acţiunea veratrinei, sărurilor de bariu şi medicamentelor digitalice asupra fazei refractare a miocardului. Acţiunea acetilcholinei, adrenalinei, calciului şi potasiului asupra semi-ritmului ventricular (Halbrythmus) provocat de aceste medicamente.* Bul. ştiinţ. Acad. R.P.R., Seria: Ştiinţe med., t. II, nr. 4, aprilie 1950, p. 59.
65. Danielopolu D. şi Corneanu Maria, *Cercetări de farmacodinamie nespecifică asupra musculaturii voluntare.* Nota II. *Acţiunea activităţii nespecifice a strofantinei, digitosidului, cedilanidului şi digilanidului asupra muşchiului abdominal de broască.* Comunicările Acad. R.P.R., t. I, nr. 8, august 1951, p. 787.
66. Danielopolu D. şi Corneanu Maria, *Cercetări de farmacodinamie nespecifică asupra activităţii musculaturii voluntare.* Nota III. *Acţiunea nespecifică a scilarenului, cimarinului, adonidinei, convalamarinei, clorurii de Ba şi violetului de metil asupra muşchiului abdominal de broască.* Comunicările Acad. R.P.R., t. I, nr. 8, august 1951, p. 793.
67. Danielopolu D., Simionescu S., Paţac M. şi Corneanu M., *Influenţa clorurii de sodiu şi a glucozei în soluţie hipertonică asupra acţiunii acetilcolinei, ionului potasiu, histaminei, ezerinei şi strofantinei.* Bul. ştiinţ. Acad., R.P.R. Secţiunea de ştiinţe med., t. III, nr. 1, ianuarie-februarie-martie 1951, p. 205.
68. Danielopolu D., *Asupra fenomenelor de sinergism şi de antagonism în farmacodinamie.* Memoriul. II. *Fenomenele de antagonism şi de sinergism între cafeină şi medicamentele digitalice şi între chinină şi medicamentele digitalice. Deducţiuni terapeutice.* Studii şi cercetări de fiziologie şi neurologie, an II, 1951, p. 77.
69. Dietrich S. u. Schwieck H., Münch. Med. Woch., 14 aprilie 1933.
70. Denecke Th. u. Adams H., Z. f. exp. Path. u. Therap., 1905, p. 491.
71. Dimitriu C. C., *Un cas d'asystolie avancée réduit par le traitement mixte de digitale et calcium.* Soc. Méd. des Hôp. de Bucarest, 1926, nr. 8.
72. Dybrovski W. u. Pelikan E., Ztschr., f. Wiss. Zool., 1862, vol. 11, p. 279.
73. Dumas A., Bonnes et Vernand, Soc. Méd. Lyon, 1926; Lyon Méd., 1927.
74. Finnemore T., Proc. Chem. Society, 1909.
75. Flury F., Arch. exp. Phk., 1901, vol. 3, p. 374.
76. Faust E. St., Arch. exp. Phk., 1901, vol. 63, nr. 374.
77. Fahrenkamp C., Arch. exp. Phk., 1911, vol. 65, p. 367.
78. Frangen G., N. Schmied. Arch., 1931.
79. — Farmacopeea U.R.S.S., 1948 ed. a VIII-a.
80. Franca A., Arch. di farm. sper., 1909 şi 1911.
81. Gottlieb u. Magnus, Arch. exp. Phk., 1904, vol. 51, p. 30.
82. — Arch. exp. Phk., 1902.
83. Grossmann N. u. Benzon B., Schw. Med. Woch., 1940.
84. Gremels H., Arch. f. exp. Pathol. u. Pharm., 1937.
85. Gordanoff T. u. Daum C. L., Deutsch. Med. Woch., 1928.
86. Hefftèr u. Sachs F., Biochemische Ztschr., 1912, vol. 40, p. 83.
87. Hermann G., Z. f. Biol., 1912.

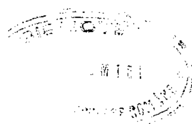
88. Hermann G., Bul. Soc. Şt. Farm., 1939.
89. Halmai Janos, Ber. ung. pharm. Ges., Budapesta, 1943, nr. 19; ref. în Chem. Zentralblatt, 1943.
90. Henrijean F. et Waucomont R., Acad. Roy. Méd. Belgique, 1912.
91. Harvier P. et Schedrovitsky A., Soc. Méd. Hôp. Paris, 1926.
92. Henrijean F. et Honoré C., Acad. Roy. Méd. Belgique, 1909.
93. Hagers, Handbuch der Pharm. Praxis, 1938.
94. Haucke Gunther, Deutsche Med. Woch., 1937.
95. Jacoby, Arch. exp. Phk., 1900, vol. 44., p. 368.
96. Joséph R., Arch. f. exp. Pathol. u. Ph rmacol. 1913, vol. 73, nr. 2, p. 81.
97. Jacobs Walter a. Hoffmann Alex., Journ. of Biol. Chem., 1926, vol. 67, nr. 1, p. 333.
98. Kiliani, Ber. d. Chem. Ges., 1898, vol. 31, p. 2463.
99. Kiliani, Ber. d. dtsch. chem. Ges., 1907, vol. 40, p. 2996.
100. — Arch. d. Pharm., 1896, vol. 234, p. 273.
101. Klug F., Arch. f. Physiol., 1880, p. 457.
102. Kouschegg, Arch. exp. Phk., 1913.
103. Kasztan Max, Arch. exp. Phk., 1910, vol. 63, p. 405.
104. Karrer W., Helv. Chim. Acta, 1943.
105. Mac Keith, J. of Pharmacol. and exper. Therapy, 1926, vol. 27.
106. Pinter Kovats Siegmund, Zschr. ung. Mediz., 1929, vol. 3, p. 139.
107. Karrer P., Helv. Chim. Acta, 1929.
108. Keseliny B. u. Kamprad W., Münch. Med. Woch., 1937.
109. Laidlaw P. P., Proc. Physiol. Soc., 1909.
110. Lőffler, Es Selin u. Pedrazzini, Schw. Med. Woch,. 1948.
111. Leger E., *Les glucosides de la digitale*, Journ .de Pharm. et de Chim., 1933, t. XVIII p. 485.
112. Lehmann Eduard, Archiv der Pharmazie, 1897, nr. 235.
113. Levi Angelina şi Vaccari Domenico, Riforma Medica, 1931, t. II, p. 1328–1333.
114. Lürmann O. u. Lauer K., Klin. Woch., 1931.
115. Lemoine G., Soc. Méd. Hôp. Paris, 1912.
116. Lassalle H. et Sendrail, Progrès médical, 1928.
117. Laubry Ch. et Routier D., Soc. Méd. Hôp. Paris, 3 iulie, 1929.
118. Laignel-Lavastine et George Paul, ref. în Arch. mal. du cœur, 1928.
119. L. Lifşiţ, Kliniceskaia mediţina, Moscova, 1937.
120. Moller K. O., *Pharmakologie*. Benno Schwabe, Basel, 1947.
121. Moore J. W., Transact. Chem. Soc., 1909.
122. Morawitz R. u. Zahn R., Kongr. f. inn. Med. Wiesbaden, 1913.
123. Muray, Bull. Sci. Pharm., 1934, p. 60.
124. Masslow M, Naunyn Schmied. Arch. f. exp. Pathol. u. Pharmakol., 1926, partea a III-a, nr. 1/2, p. 114.
125. Mercier F. et Macary S., Soc. Biol., 1931.
126. Marinello Antonio, Cuore, 1931.
127. Müller J., Deutsche Med. Woch., 1925.
128. Mutsuyuky Rochl, Jap. J. exper. Med., Tokio, 1940.
129. Marvin H. M. a. White D. Paul, J. Amer. Med. Assoc., 1921.
130. Major H. Ralph, a. Leger Lee, Amer. Heart J., 1939.
131. Nikolaev M. P., *Ucevnik farmacologhii*. Moscova, 1948.

132. Nikolaev M. P., *Farmakodinamie*, Moscova, 1948.
133. Niculescu Peter și Niculescu Maria, Zeitschr. f. exper. Pathol. und Therap., 1912, vol. 11, p. 277.
134. Noorden, Münch, Med. Woch., 1922.
135. Ordinski S. I., J. farm. toxicol. SSSR., 1941.
136. Perrot Em. et Bourcet F., Bull. Sci. Pharm., 1928, p. 233.
137. Preobrajenski A. M., J. Farm. toxicol. SSSR., 1940, nr. 3.
138. Paraschiv G. et Russ L., *Deux cas d'intoxication par des doses massives de digitaline*. Soc. Méd. Hôp. Buc., 1927, nr. 9.
139. Rohde E. u. Ogawa S., Arch. exp. Phk., 1912, vol. 69, p. 200.
140. Rothberger J. u. Winterberg H., Pflügers Arch. f. d. ges. Physiol., nr. 150, p. 217.
141. Redonnet T. Aldey, Arc. d. Card. y Hemat., Madrid, 1930.
142. Roch M. et Cramer, ref. în Arch. mal. du cœur, 1914.
143. Roch M., ref. în Arch. mal. du cœur, 1913.
144. — Arch. mal. du cœur, 1915.
145. Roos Herbert, Al 40-lea Congres, Wiesbaden, 1928.
146. Roediger P., Münch. Med. Woch., 1925.
147. Sollmann Towald, *A Manual of Pharmacology*. 1948.
148. Sannié Ch. et Frèrejacques M., *Les glucosides cardiotonigues*. Exposés annuels de chimie médicale (Polonovski), 8-ème série, 1948.
149. Sierra Alvary, La Medicina Ibere, 1922.
150. Schmiedeberg, Arch. f. Phys., 1910; Arch. f. exp. Path. u. Pharm., 1917.
151. Straub W. u. Yagi, Ztsch. f. Biol., 1914.
152. Sluykermann, Arch. exp. Phk., 1911.
153. Straub W., Arch. f. exp. Pathol. u. Pharmakol., 1913, vol. 71, p. 139.
154. Stroomann G., Ztschr. f. d. ges. exp. Med., 1914, vol. 2, nr. 4/6, p. 278.
155. Solacolu T., Bălăceanu, Vasiliu et Hermann G., C. R. Soc. Biol., 1935.
156. Solacolu T. și Hermann G., Bul. științ. farm., august-septembrie 1936.
157. Stoll Artur et Renz Jany, Helv. Chim. Acta, 1939.
158. Smidt M., Amer. J. of. Pharm., 1920.
159. Stepphulm Strigina., Kliniceskaia medițina, 1937.
160. Savrashnov V. I., J. Farm. toxikol. SSSR., 1941.
161. Swerew W. W., Pharm. u. Pharmacol., 1938.
162. Straub W., Münch. Med. Woch., 1936.
163. Simionescu S., *Cercetări de farmacodinamie nespecifică asupra substanțelor considerate ca avînd o acțiune digitalică*. II. *Cercetări de farmacodinamie nespecifică asupra acțiunii infuziei de digitală*. Anal. Acad. R.P.R., t. II, Mem. nr. 16.
164. Simionescu S., *Cercetări de farmacodinamie nespecifică asupra substanțelor considerate ca avînd o acțiune digitalică*. III. *Cercetări de farmacodinamie nespecifică asupra adonidinei, convallamarinei și periplocinei*. Anal. Acad. R.P.R., t. II, Mem. nr. 16.
165. Takahashi jun., Acta Scholae med. Kioto, 1928, vol. 10, p. 353.
166. Turova A. D., J. Farm. toxicol. SSSR, 1940.
167. Thomas Pierre, ref. în Arh. mal. du cœur, 1932.
168. Vulpian, Gaz. hebd. de méd. et de chir., 1859.

169. Vintilescu I. şi Pop I. C., *Un nou regim pentru digitală şi pentru preparaţiunile farmaceutice de digitală*. Rev. ştiinţ. med., 1949.
170. Voss M. u. Vogt E., Ber. Dtsch. Chem. Ges., 1936.
171. Vertiainen Armas, Acta Soc. Med. fenn. duodecin, Helsinki, 1929.
172. Werschinin, Arch. f. exp. Path. u. Pharm., 1909.
173. Wibauw R., Arch. exp. Phk., 1900, vol. 44, p. 434.
174. Windaus u. Freese C., B. d. Ch. Gesell., 1925, nr. 58, p. 2503.
175. Wiechowski W., Therap. Halbmonatsch., 1921, v. 35, nr. 22, p. 681.
176. Yung E. et Veil P., ref. în Arch. mal. du. cœur, 1929.
177. Zunz Ed., *Éléments de pharmacodynamie spéciale*, p. 929 şi 429.
178. Zimmermann, Münch. Med. Woch., 1938.
179. Zlovzov B., Russkii vraci, 1912.
180. Zondek S. G., Arch. f. exp. Pathol. u. Pharmacol., 1921.

TABLA DE MATERII





Dat la cules 27.05.1954. Bun de tipar 22.12.1954. Tiraj 3000 ex. Hîrtie semivelină 65 g.mp. format 16/70 × 100. Coli editoriale 29,2. Coli tipar 23³/₄. Prețul unui exemplar 19,40 lei. Comanda 686 A 2163. Pentru bibliotecile mari și mici indicele, de clasificare 615 × 5

Tiparul executat la Intreprinderea Poligrafică nr. 4
Calea Șerban Vodă 133-135 București R.P.R